ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg; **C. Binz**, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris; **L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Ann Arbor; **J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau; **Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin; **E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liége; **J. F. Heymans**, Gand; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres; **R. Lépine**, Lyon; **O. Liebreich**, Berlin; **J. Pohl**, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **J. L. Prevost**, Genève; **E. Roux**, Paris; **B. J. Stokvis**, Amsterdam; **H. v. Tappeiner**, München; **E. Van Ermengem**, Gand.

VOLUME X

avec 41 figures intercalées dans le texte et 1 planche.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1902.

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME X.



MARCEL V. NENCKI

Directeur du laboratoire de chimie physiologique
de l'Institut impérial de Médecine expérimentale à Saint-Pétersbourg.

Né le 15 Janvier 1847, à Boczki (Pologne),
décédé à Saint-Pétersbourg, le 1er Octobre 1901.

MARCEL VON NENCKI.

Les Archives viennent de perdre un collaborateur éminent : MARCEL VON NENCKI. Né le 15 janvier 1847 à Boczki (gouvernement de Kalisz en Pologne-Russe,) il fréquenta le gymnase philologique de Piotrków de 1856 à 1863; devint d'abord étudiant de la faculté de philosophie à Jéna en 1864, puis à Berlin de 1865 à 1867; à partir de l'été 1867, il s'inscrivit à la faculté de médecine de cette même université. En 1869 il y passa son « Tentamen physicum » et en 1870 son « Tentamen rigorosum ». Après avoir obtenu le titre de docteur par sa thèse « Die Oxydation der aromatischen Verbindungen im Thierkörper », il approfondit pendant deux années la chimie organique sous la direction de BAEYER à l'Académie industrielle de Berlin. En 1872, NENCKI se rendit, comme assistant de l'institut pathologique, à l'université de Berne : il y resta près de vingt ans, jusqu'en 1891, montant rapidement l'échelle de l'hiérarchie académique. Bientôt Privatdocent, il fut nommé après une année « Professor honorarius », et en 1876 professeur extraordinaire. En 1877, le gouvernement de Berne le désigna comme professeur titulaire de la chaire de chimie physiologique qu'il venait de créer, et lui confia la direction de l'institut médico-chimique de cette université.

En 1891, NENCKI accepta à St-Pétersbourg la direction du laboratoire de chimie physiologique à l'institut impérial de médecine expérimentale : c'est là, en décembre 1899, dans son labaratoire, au lendemain de sa rentrée d'un séjour d'études de plusieurs mois sur la peste à Tiflis, que j'eus le plaisir de faire la connaissance personnelle de NENCKI; émerveillé encore par cette colonie d'instituts que je venais de visiter, et qui n'a presque nulle part son égale, je l'écoutai, durant des heures, disserter à bâtons rompus sur les hommes et les questions de science.

Couvert de fourrures et de neige, en un traineau rapide et qui glissait à travers une nuée blanche de flocons, je descendis du quartier Aptékarski dans la ville par le pont Pierre-le-Grand, rêvant à l'avenir de

ce grand peuple, dont les princes installent en de semblables palais la Science, et des savants comme Nencki. Il vient de disparaître trop tôt, en pleine activité, rapidement enlevé par une hémorrhagie stomacale, suite d'un cancer encéphaloïde.

Le portrait de Nencki, plus intimement qu'une stèle, perpétuera à nos lecteurs le souvenir de ses traits; la longue liste de ses publications dira, mieux que toutes les oraisons, son œuvre, aussi bien que la part active et variée qu'il prit aux progrès de la science.

Liste des publications de M. von Nencki et ses élèves.

ABRÉVIATIONS.

Arch. sc. bl. fr. rus. = Archives des sciences biologiques. Edition française, édition russe.
Ar. f. ex. P. u. Ph. = Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie.
C. f. B. u. P. = Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde.
C. f. d. m. Wiss. = Centralblat für die medicinischen Wissenschaften.
Cor. Bl. Sch. Ae. = Correspondenzblatt für Schweiz. Aerzte.
B. d. d. ch. G. = Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.
Berl. klin. Woch. = Berliner klinische Wochenschrift.
Gaz. Lek. = Gazeta Lekarska.
In. Dis. = Inaugural-Dissertation.
J. f. pr. Ch. = Journal für praktische Chemie.
M. f. Ch. = Monatshefte für Chemie.
Ph. Z. f. R. = Pharmaceutische Zeitschrift für Russland.
Pfl. Ar. = Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie.
S. W. f. Ph. = Schweiz. Wochenschrift fur Pharmacie.
Sitz. W. W. = Sitzungberichte d. kaiser. Academie d. Wissenschaften in Wien.
Th. Mnt. = Therapeutische Monatshefte.
Zeit. f. ph. Ch. = Zeitschrift für physiologische Chemie.

1869

M. Nencki und O. Schultzen. Ueber die Vorstufen des Harnstoffs im Organismus. B. d. d. ch. G., Bd. II, 566.

1870

M. Nencki. Die Oxydation der aromatischen Verbindungen im Thierkörper. In. Dis. am 2 August. Berlin. Druck von Gebr. Unger (Th. Grimm). Friedrichsstr. 24. — Reichert's und du Bois Reymond's Archiv, S. 399.

1871

M. Nencki. Untersuchungen über die Harnsäuregruppe. 1-te Mittheilung. B. d. d. ch. G., Bd. IV, 722.

1872

M. Nencki. Untersuchungen über die Harnsäuregruppe. 2-te und 3-te Mittheil. B. d. d. ch. G., Bd. V, 45 und 886.

M. Nencki. Zur Kenntniss des Sulfoharnstoffs. B. d. d. ch. G., Bd. V, 598.

M. Nencki. Wasserentziehung im Thierkörper. B. d. d. ch. G., Bd. V, 890.

M. Nencki und E. Ziegler. Oxydation des Camphercymols im Thierkörper. B. d. d. ch. G., Bd. V, 749.

P. Rakowski. Ueber die Reduction der Mononitronaphtoësäure. B. d. d. ch. G., Bd. V, 1020.

1873

M. Nencki und W. Leppert. Einwirkung des Essigsäureanhydrids auf Rhodanammonium. B. d. d. ch. G., Bd. VI, 902.

L. Nencki. Ueber das Verhalten einiger aromatischen Verbindungen im Thierkörper. In. Dis., Bern.

1874

M. Nencki. Ueber einige Verbindungen des Aldehyds. B. d. d. ch. G., Bd. VII, 158.

M. Nencki. Ueber das Guanamin. B. d. d. ch. G., Bd. VII, 775.

M. Nencki. Ueber Sulfoharnstoff-Oxalsäureäther. B. d. d. ch. G., Bd. VII, 779.

M. Nencki. Ueber die Guanidinderivate. B. d. d. ch. G., Bd. VII, 1584.

M. Nencki. Ueber die Harnfarbstoffe aus der Indigogruppe und über die Pankreasverdauung. B. d. d. ch. G., Bd. VII, 1593.

1875

M. Nencki. Ueber die Bildung des Indols aus dem Eiweiss. B. d. d. ch. G., Bd. VIII, 336.

M. Nencki. Ueber Indol. B. d. d. ch. G., Bd. VIII, 722.

M. Nencki. Ueber den Stickstoff- und Eiweissgehalt der Frauen- und Kuhmilch. B. d. d. ch. G., Bd. VIII, 1046.

M. Nencki. Ueber die Dampfdichte des Indols. B. d. d. ch. G., Bd. VIII, 1517.

M. Nencki. Blut. Artikel in Handwörterbuch der Chemie von H. Fehling (Braunschweig).

M. NENCKI. Eiweisskörper. Artikel im Handwörterbuch der Chemie von H. FEHLING (Braunschweig).

L. SPENGEL. Ueber den chemischen Vorgang bei der Bildung der Hippursäure im Thierkörper. In. Dis. Bern.

1876

M. NENCKI. Ueber das Propylen und das i-Propylenguanamin. B. d. d. ch. G., Bd. IX, 229.

M. NENCKI. Ueber die Spaltungsproducte des Aceto- (Methylen-) Guanamins. B. d. d. ch. G., Bd. IX, 232.

M. NENCKI. Ueber die Condensation der Guanamine und polymeren Cyanverbindungen. B. d. d. ch. G., Bd. IX, 244.

M. NENCKI. Zur Geschichte des Indols und der Fäulnissprocesse im thierischen Organismus. B. d. d. ch. G., Bd. IX, 299.

M. NENCKI. Frage über die Constitution der Guanamine und der polymeren Cyanverbindungen. B. d. d. ch. G., Bd. IX, 1008.

M. NENCKI. Entgegnung. B. d. d. ch. G., Bd. IX, 1552.

M. NENCKI. Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweisses bei der Fäulniss mit Pankreas. Festgabe an G. VALENTIN von d. med. Facultät in Bern.

1877

M. NENCKI. Zur Kenntniss der Fäulnissprocesse, B. d. d. ch. G., Bd. X, 1033.

M. NENCKI. Zur Kenntnis der Leucine. J. f. pr. Ch., Bd. XV, 390.

M. NENCKI. Ueber die Einwirkung der Monochloressigsäure auf Sulfocyansäure und ihre Salze. J. f. pr. Ch., Bd. XVI, 1.

J. H. JÄGER. Die Einwirkung der Monochloressigsäure auf Rhodansalze der aromatischen Monamine. J. f. pr. Ch., Bd. XVI, 17.

J. JEANNERET. Untersuchungen über die Zersetzung von Gelatine und Eiweiss durch die geformte Fermente bei Luftabschluss. In. Dis. Bern. — J. f. pr. Ch., Bd. XV, 353.

1878

M. NENCKI. Bemerkung über die Carbaminsulfoessigsäure (Carbaminsulfoglykolsäure). J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 69.

M. NENCKI. Ueber die Zersetzung des Eiweisses durch schmelzendes Kali. J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 79.

M. NENCKI. Ueber den chemischen Mechanismus der Fäulniss. J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 105.

M. NENCKI. Bildung des Melamins aus Guanidin. J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 235.

M. NENCKI. Ueber Guanidinkohlensaureäther. J. f. pr. Ch , Bd. XVII, 237.

M. NENCKI. Leichte Darstellung des Milchsäuretrichloräthylidenäthers. J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 239.

M. NENCKI. Bemerkung zu der Notiz des Herrn KÜHNE « Zur Geschichte der feuchten Gaskammer ». J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 288.

M. NENCKI. Die Oxydation des Acetophenons im Thierkörper. J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 288.

M. NENCKI. Vortheilhafte Darstellung des Skatols. C. f. d. m. Wiss. No 47.

M. NENCKI. Erwiderung in Betreffe der pathologischen Phenolausscheidung. C. f. d. m. Wiss. No 34.

M. NENCKI und F. SCHAFFER. Ueber die Einwirkung von Chloralhydrat auf Rhodanammonium. J. f. pr. Ch. Bd. XVIII, 430.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber eine neue Synthese des Glykocyamins. J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 477.

L. BRIEGER. Ueber die flüchtigen Bestandtheile der menschlichen Excrementen. J. f. pr. Ch., Bd. VII, 124.

K. KAUFFMANN. Ueber die Zersetzung des Blutes durch Bacillus subtilis. In. Dis. Bern.

W. ODERMATT. Zur Kenntniss der Phenolbildung bei der Fäulniss der Eiweisskörper. In. Dis. Bern. — J. f. pr. Ch., Bd. XVIII, 249.

F. SCHAFFER. Ueber die Ausscheidung des dem Thierkörper zugeführten Phenols. J. f. pr. Ch., Bd. XVIII, 282.

1879

M. NENCKI. Ueber die Lebensfähigkeit der Spaltpilze bei fehlendem Sauerstoff. J. f. pr. Ch., Bd. XIX, 337.

M. NENCKI. Die empirische Formel des Skatols. J. f. pr. Ch., Bd. XX, 466.

M. NENCKI und P. GIACOSA. Giebt es Bacterien oder deren Keime in den Organen gesunder lebender Thiere? J. f. pr. Ch., Bd. XX, 34.

M. NENCKI und F. SCHAFFER. Ueber die chemische Zusammensetzung der Fäulnissbacterien. J. f. pr. Ch., Bd. XX, 443.

V. BOVET. Ueber die antiseptischen Eigenschaften der Pyrogallussäure. J. f. pr. Ch.. Bd. XIX, 445,

T. CISZKIEWICZ. Ueber die Gährung des schleimsauren Ammoniaks. In. Dis. Bern.

P. GIACOSA. Vortheilhafte Darstellung der Phenolglycolsäure und über die Pyrogalloltriglycolsäure. J. f. pr. Ch., Bd. XIX, 396.

A. SÉCRETAN. Ueber die angebliche Umwandlung von Eiweiss zu Fett bei längerem Verbleiben unter Wasser oder in der Erde. In. Dis. Bern.

N. SIEBER. Ueber die antiseptische Wirkung der Säuren. J. f. pr. Ch., Bd. XIX, 433.

G. WAELCHLI. Ueber die Fäulniss des Elastin und Mucin. In. Dis. Bern.

1880

M. NENCKI. Zur Abwehr. Zeit. f. ph. Ch., Bd. IV, 137.

M. NENCKI. Zur Kenntniss der Skatolbildung. Zeit. f. ph. Ch., Bd. IV. 371.

M. NENCKI und P. GIACOSA. Ueber die Oxydation der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Thierkörper. Zeit. f. ph. Ch., Bd. IV. 325. — Archiv per le science medicale. Vol. IV, N. 14.

M. NENCKI und P. GIACOSA. Ueber die Oxydation des Benzols durch Ozon und die Oxydationen im Thierkörper. Zeit. f. ph. Ch., Bd. IV, 339.

M. EKUNINA. Ueber die Ursache der sauren Reaction der thierischen Gewebe nach dem Tode. In. Dis. Bern.

H. GENHART. Die Oxydation des Aethylbenzols im Thierkörper. In. Dis. Bern.

P. GIACOSA. Ueber die Solireton. J. f. pr. Ch., Bd. XXI, 221.

N. SIEBER. Ueber die angebliche Umwandlung des Eiweisses in Fett beim Käsen des Roquefort. J. f. pr. Ch., Bd. XXI, 203.

J. SZPILMAN. Ueber das Verhalten der Milzbrandbacillen in Gasen. Zeit. f. ph. Ch., Bd. IV, 350.

1881

M. NENCKI. Zur Geschichte der Oxydationen im Thierkörper. J. f. pr. Ch., Bd. XXIII, 87.

M. NENCKI. Berichtigung. B. d. d. ch. G., Bd. XIV, 1144.

M. NENCKI. Ueber die physiologische Verbrennung. Cor. Bl. Sch. Ae., Jahrg. XI.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber die Verbindungen der ein- und zweibasischen Fettsäuren mit Phenolen. Zwei Mittheilungen. J. f. pr. Ch., Bd. XXIII, 147, 537.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber die Zersetzung des Traubenzuckers

und der Harnsäure durch Alkalien bei der Brüttemperatur. J. f. pr. Ch., Bd. XXIV, 498.

M. NENCKI und W. SCHMID. Ueber die Verbindungen der ein- und zweibasischen Fettsäuren mit Phenolen. Dritte Mittheilung. J. f. pr. Ch., Bd. XXIII, 546.

F. SCHAFFER. Zur Kenntnisss des Mykoprotein. J. f. pr. Ch., Bd. XXIII, 302.

W. SCHMID. Zur Kenntniss des Urethans. J. f. pr. Ch., Bd. XXIV, 120.

N. SIEBER. Beiträge zur Kenntniss der chemischen Zusammensetzung der Schimmelpilze. J. f. pr. Ch., Bd. XXIII, 412.

F. STÖCKLY. Beiträge zur Kenntniss der Fäulnissprodukte des Gehirns. In. Dis., Bern.

1882

M. NENCKI. Ueber die Verbindungen der ein- und zweibasischen Fettsäuren mit Phenolen. Vierte Mittheilung. J. f. pr. Ch., Bd. XXV, 273.

M. NENCKI. Ueber die Zulässigkeit gegypster Weine. J. f. pr. Ch., Bd. XXV, 284.

M. NENCKI. Zur Geschichte der basischen Fäulnissprodukte. J. f. pr. Ch., Bd. XXVI, 47.

M. NENCKI. Urorozeina, nowo znaleziony barwnik w moczu. Gaz. Lek.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber zwei neue Derivate des Sulfoharnstoffs. J. f. pr. Ch., Bd. XXV, 72.

M. NENCKI und N. SIEBER. Untersuchungen über die physiologische Oxydation. J. f. pr. Ch., Bd. XXVI, 1.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber das Vorkommen von Milchsäuren im Harn bei Krankheiten und die Oxydationen in den Geweben der Leukämischen. J. f. pr. Ch., Bd. XXVI, 41.

M. NENCKI und O. SIEBER. Ueber das Urorosein, einen neuen Harnfarbstoff. J. f. pr. Ch., Bd. XXVI, 333.

F. BOILLAT. Beiträge zur Lehre von der Antisepsis. In. Dis., Bern.

W. SCHMID. Ueber eine neue Synthese des Aurins und die Darstellung dessen Homologen. In. Dis., Bern.

W. SCHMID. Ueber eine neue Bildungsweise des Resocyanins. J. f. pr. Ch., Bd. XXV, 81.

F. RASINSKI. Ueber die Condensationsprodukte aus Phenolen und Essigsäure und über eine einfache Darstellung der Säureäther der Phenole. In. Dis., Bern.

1883

M. NENCKI. Eine neue Darstellungsweise des Glycocolls. B. d. d. ch. G., Bd. XVI, 2827.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber eine neue Methode die physiologische Oxydation zu messen und über den Einfluss der Gifte und Krankheiten auf dieselbe. Pfl. Ar., Bd. XXXI, 319.

E. BRZEZINSKI. Beiträge zur Kenntniss der Oxydation im Organismus bei Krankheiten und Vergiftungen. In. Dis., Bern.

R. DICK. Ueber den diagnostischen Werth der Urobilinurie für die Gynäkologie. Archiv für Gynäkologie. Bd. XXIII.

B. LACHOWICZ. Ueber Dichlorphenanthron und seine Reductionsprodukte. J. f. pr. Ch., Bd. XXVIII, 168.

B. LACHOWICZ. Entgegnung auf die redactionelle Bemerkung des Herrn Professor Hermann Kolbe. J. f. pr. Ch., XXVIII, 269.

F. RASINSKI. Ueber Biuretdicyanamid. J. f. pr. Ch., Bd. XXVII, 157.

W. TRZCINSKI. Ueber die Einwirkung der Dibrombarbitursäure auf Sulfoharnstoff und sulfocyansäure Salze. B. d. d. ch. G., Bd. XVI, 1057.

W. TRZCINSKI. Ueber die Condensationen der aromatischen Aldehyde mit Phenolen. B. d. d. ch, G., Bd. XVI, 2835.

P. REPOND. Ueber die antiseptische Wirkung des Salicylresorcinketons. In. Dis., Bern.

A. ZLOTNICKI. Ueber die Bildung von Wasserstoff bei der Fäulniss und die Activirung des Sauerstoffs. In. Dis., Bern.

1884

M. NENCKI. Ueber die Rhodaninsäure. B. d. d. ch. G., Bd. XVII, 2277.

M. NENCKI. Ueber das Eiweiss der Milzbrandbacillen. B. d. d. ch. G., Bd. XVII, 2605.

M. NENCKI. Poszukiwania nad barwnikiem krwi. Gaz. Lek.

M. NENCKI. O chemicznym skladzie laseczników karbunkulowych. Gaz. Lek. N° 34.

M. NENCKI. Die Alcoholfrage. Cor. Bl. Sch. Ae., Jahr. XIV.

M. NENCKI und N. SIEBER. Untersuchungen über den Blutfarbstoff. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XVIII, 401. Erste Theil von diesem Artikel in B. d. d. ch. G., Bd. XVII, 2267.

M. NENCKI und B. LACHOWICZ. Die Anaërobiosefrage. Pfl. Ar., Bd. XXXIII, 1.

M. NENCKI. Bemerkungen zu der vorstehenden Abhandlung. Pfl. Ar., Bd. XXXIII, 9.

J. BERLINERBLAU. Ueber die Einwirkung von Chlorcyan auf Ortho- und auf Para-Amidophenetol. J. f. pr. Ch., Bd. XXX, 97.

J. BERLINERBLAU. Ueber Muscarin. B. d. d. ch. G., Bd. XVII, 1139.

A. BOURQUIN. Untersuchungen über die Rhodaninsäure und ihre Spaltungsprodukte. In. Dis., Bern. — B. d. d. ch. G., Bd. XVII, 502.

N. SIMANOWSKY und C. SCHOUMOFF. Ueber den Einfluss des Alkohols und des Morphiums auf die physiologische Oxydation. Pfl. Ar., Bd. XXXIII, 251.

1885

M. NENCKI und B. LACHOWICZ. Ueber das Parahämoglobin. B. d. d. ch. G., Bd. XVIII, 2126.

M. NENCKI und N. SIEBER. Untersuchungen über den Blutfarbstoff (zweite Theil). B. d. d. ch. G., Bd. XVIII, 392.

J. BERDEZ. Recherches chimiques sur deux pigments pathologiques (Melanines). In. Dis., Bern. — Revue médic. de la Suisse Romande, N° 6.

B. LACHOWICZ. Ueber die Einwirkung der Säurechloride auf unorganische Verbindungen. B. d. d. ch. G., Bd. XVIII, 2990.

S. MALISCHEFF. Ueber den Ursprung der Glycerinphosphorsäure des Harnes. In. Dis. Bern.

1886

M. NENCKI. Ueber das Parahämoglobin. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XX, 332.

M. NENCKI. Ueber die Spaltung der Säureester der Fettreihe und der aromatischen Verbindungen im Organismus und durch das Pankreas. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XX, 367.

M. NENCKI. Bemerkung zu einer Bemerkung PASTEUR's Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XX, 385.

M. NENCKI. Die Anaërobiose und die Gährungen. Ar. f. ex P. u. Ph., Bd. XXI, 299.

M. NENCKI und I. BERDEZ. Ueber die Farbstoffe der melanotischen Sarkome. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XX, 346.

M. NENCKI und N. SIEBER. Venöse Hämoglobinkrystalle. B. d. d. ch. G., Bd. XIX, 128. Gaz Lek. N° 20.

M. NENCKI und N. SIEBER. Berichtigung. B. d. d. ch. G., Bd. XIX, 410.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber das Hämin. Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XX, 325.

M. NENCKI und M. LESNIK. Ueber das Verhalten des α— und β— Naphtols im Organismus. B. d. d. ch. G., Bd. XIX, 1534.

I. BERLINERBLAU. Ueber ein Homologes der Rhodaninsäure. B. d. d. ch. G., Bd. XIX, 124.

A. DYRMONT. Einige Beobachtungen über die Milzbrandbacillen. Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXI, 309.

B. LACHOWICZ. Sur la composition de l'urine en cas de chylurie. Académie des Sciences de Cracovie, t. XIII.

N. SIEBER. Ueber die Pigmente der Chorioidea und der Haare. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XX, 362.

C. UMBACH. Ueber den Einfluss des Antipyrins auf die Stickstoffausscheidung. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXI, 161.

1887

M. NENCKI. Ueber die Spaltung des Salols durch Alkalicarbonat und thierische Gewebe. Th. Mnt. November. — Gaz Lek. N° 38.

J. BERLINERBLAU und H. POLIKIER. Ueber die bei der Indolbildung aus Bichloräther und aromatischen Aminen entstehenden Zwischenprodukte. Sitz. W. W. Bd. XCV. März.

J. BERLINERBLAU. Indol aus Dichloräther und Anilin. Sitz. W. W. Bd. XCV, März.

M. BERLINERBLAU. Ueber das Vorkommen der Michsäure im Blute und ihre Entstehung im Organismus. Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXIII, 333.

L. BRODSKY. Ueber die Einwirkung der Aldehyde auf Rhodanammonium. Sitz. W. W. Bd. XCV, Januar.

M. LEBENSBAUM. Ueber die Menge des bei der Spaltung des Hämoglobins in Eiweiss und Hämatin aufgenommenen Sauerstoff. In. Dis. Bern. Sitz. W. W. XCV. März.

N. SIEBER und A. SMIRNOFF. Ueber das Verhalten der drei isomeren Nitrobenzaldehyde im Thierkörper. Sitz. W. W. Bd. XCV, Februar.

1888

M. NENCKI. Leichte Darstellung der Leukobase des Malachitgrüns. Sitz. W. W. Bd. XCVII, December — M. f. Ch., Bd. IX, 1148.

M. NENCKI. Entgegnung. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXIV, 27.

M. NENCKI. Erklärung. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXIV, 448.

M. NENCKI und S. KRÓLIKOWSKY. Ueber das Verhalten der o-Oxychinolincarbonsäure und deren Derivate im Organismus. Sitz. W. W. Bd. XCVII.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber das Hämatoporphyrin. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXIV, 430. — M. f. Ch. Bd. IX, 115. — Sitz. W. W. Bd. XCVII, Februar.

M. NENCKI und N. SIEBER. Weitere Beiträge zur Kenntniss der thierischen Melanine. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXIV, 16.

J. KUNZ. Bacteriologisch-chemische Untersuchungen einiger Spaltpilzarten. Sitz. W. W., Bd. XCVII, April.

M. LESNIK. Ueber einige Ester der Salicylsäure und ihr Verhalten im Organismus. Ar. f. ex. P. u. Ph., XXIV, 167.

M. REICHER. Ueber das Harz des gazilischen Erdwachses. In. Dis. Bern.

1889

M. NENCKI. Die Prüfung der käuflichen Reagentien zur Elementaranalyse auf ihre Reinheit. M. f. Ch. Bd. X, 233. — Sitz. W. W. Bd. XCVIII, Mai.

M. NENCKI. Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweisses durch anaërobe Spaltpilze. Sitz. W. W. Bd. XCVIII, Mai. — M. f. Ch., Bd. X, 506. — Gaz. Lek.

M. NENCKI. Les salicylates des crésols. Comptes rendus. t. 108, 254.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber die Bildung der Paramilchsäure durch Gährung des Zuckers. M. f. Ch., Bd. X, 352. — Sitz. W. W. Bd. XCVIII, Mai.

M. NENCKI und N. SIEBER. Zur Kenntniss der bei der Eiweissgährung eintretenden Gase. M. f. Ch., Bd. X, 526. — Sitz. W. W. Bd. XCVIII, Mai.

M. NENCKI und A. ROTSCHY. Zur Kenntniss des Hämatoporphyrins und des Bilirubins. M. f. Ch., Bd. X, 568. — Sitz. W. W. Bd. XCVIII, Juni.

E. HEUSS. Ueber das Vorkommen von Milchsäure im menschlichen Harne. In. Dis. Bern.

E. LÜDY. Ueber einige aldehydische Condensationsproducte des Harnstoffes und den Nachweis der letzten. Sitz. W. W., Bd. XCVIII, Mai.

E. LÜDY. Ueber die Spaltung des Fettes in den Geweben und das Vorkommen der freien Fettsäuren in denselben. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXV, 347.

L. SELITRENNY. Ueber die Zersetzung des Leims durch anaërobe Spaltpilze. M. f. Ch., Bd. X, 908. — Sitz. W. W. Bd. XCVIII, December.

H. ZIMMERLI. Ueber die antiseptische Wirkung der isomeren salicylsauren Kresole, des salicylsulfonsauren Natrium und des α-oxynaphtolsulfonsauren Natrium, sowie das Verhalten der beiden letzteren Körper im Organismus. In. Dis. Bern.

1890

M. NENCKI. Ueber die Verbindungen der flüchtigen Fettsäuren mit Phenolen. M. f. Ch., Bd. X, 906.

M. NENCKI. Ein eidgenössisches Hygiene-Institut oder Subvention der kantonalen Anstalten. Bern. 2 Auflagen.

M. NENCKI und O. GRESSLY. Zur Frage über die Constitution des Carbonyl-o-amidophenols. M. f. Ch., Bd. XI, 253. — Sitz. W. W., Bd. XCIX, Juni.

M. NENCKI und H. SAHLI. Die Enzyme in der Therapie. Cor. Bl. Sch. Ae. Jahr. XX.

J. ABEL. Bemerkung über die thierische Melanine und das Hämosiderin. Vir. Ar. Bd. CXX, 204.

J. ABEL. Bestimmung des Moleculargewichtes der Cholalsäure, des Cholesterin und des Hydrobilirubin nach der RAOULT'schen Methode. Sitz. W. W., Bd. XCIX, März.

V. BOVET. De l'antisepsie des matériaux de construction. Annales de Micrographie, t. II, 97.

A. GOLDZWEIG. Ueber einige neue Oxyketone und Propionsäure und Phenolen. In. Dis., Bern.

C. HAAF. Ueber ein Verfahren zum Nachweis und zur Bestimmung flüchtiger Fettsäuren. In. Dis., Bern.

E. HEUSS. Ueber das Vorkommen von Milchsäure im menschlichen Harn. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXVI, 147.

M. HOROWITZ. Ueber eine neue Bildungsweise der Xylylsäuren und der Dimethylacetophenone. In. Dis., Bern.

A. MACFADYEN. Chemisch-bacteriologische Untersuchungen eines Entzündung und Käseblähung bewirkenden Bacillus. Landwirtschaftliches Jahrbuch der Schweiz. Bd. IV.

1891

M. NENCKI. Die isomeren Milchsäuren als Erkennungsmittel einzelner Spaltpilzarten. C. f. B. u. P. Bd. IX, 304.

M. NENCKI. Ueber Spaltungsprodukte der Eiweissstoffe. S. W. f. Ph., N° 7.

M. NENCKI. Ueber die labilen Eiweissstoffe. S. W. f. Ph., N° 29.

M. NENCKI. Ueber die Stoffwechselprodukte zweier veranlassender Mikroben :. Bacillus Guillebeau und des Streptococcus mastitis sporadicae. Landwirtschaftliches Jahrbuch der Schweiz. Bd. V.

M. NENCKI. Ueber das Vorkommen von Methylmercaptan im menschlichen Harn nach Spargelgenuss. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXVIII, 206.

M. NENCKI, A. MACFADYEN und N. SIEBER. Untersuchungen über die chemische Vorgänge im menschlichen Dünndarm. Ar. f. ex. P. u. Ph. Bd. XXVIII, 311. — Journal of Anatomy and Physiology, vol. XXV, 590. — Gaz. Lek.

P. CRÉPIEUX. Recherches sur les oxycétones aromatiques. Bull. de la société chimique de Paris, 6e série, t. XVII, 151.

H. FREY und M. HOROWITZ. Ueber eine neue Bildungsweise aromatischer Carbonsäuren. J. f. pr. Ch., Bd. XLIII, 113.

S. GLINKA. Beiträge zur Kenntniss des giftigen Princips des Jeguiritysamen. In. Dis., Bern.

A. GOLDZWEIG und A. KAISER. Ueber einige Oxyketone aus Fettsäuren und Phenolen. J. f. pr. Ch., Bd. XLIII, 86.

C. HAAF. Zur Kenntniss der Guanamine. J. f. pr. Ch., Bd. XLIII, 75.

R. KERRY und S. FRÄNKEL. Ueber die Einwirkung der Bacillen des malignen Œdems auf Kohlehydrate und Milchsäure. Sitz. W. W., Bd. C. Juli.

A. MACFADYEN. Ueber die Bacterien im menschlichen Dünndarm. S. W. f. Ph., No 12.

I. SALBERG. Ueber die Zersetzung des Traubenzuckers durch die Erysipelkokken. In. Dis., Bern.

1892

M. NENCKI. Recherche chimique sur les microbes produisant l'inflammation des glandes mammaires des vaches et des chèvres laitières. Arch. sc. bl., t. I, fr. 25, rus. 24.

M. NENCKI. Ueber Mischkulturen. C. f. B. u. P., Bd. XI, 225.

M. NENCKI. Ueber die Nothwendigkeit einer Reform des pharmaceutischen Bildungswesens. Vortrag. Ph. Z. f. R., No 20. — Journal d'hygiène publique et de médecine légale pratique. Juillet.

M. NENCKI et H. BOUTMY. L'influence du grouppe carboxyle sur les effets toxiques des combinaisons aromatiques. Arch. sc. bl., t. I, fr. 61, rus. 60. — Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXX, 300.

M. NENCKI, M. HAHN, V. MASSEN et J. PAWLOW. La fistule d'Eck de la veine cave inférieure et de la veine porte et ses conséquences

pour l'organisme. Arch. sc. bl., t. 1, fr. 401, rus. 400. — Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXXII, 161.

A. BLACHSTEIN. Contribution à la biologie du bacille typhique. (Deux mémoires). Arch. sc. bl., t. I, fr. 199, 299, rus. 198, 298.

A. BLACHSTEIN et G. SCHOUBENKO. Quelques observations bactériologiques sur l'étiologie du choléra, faites pendant la dernière épidémie à Bakou. Wratch. N° 41.

A. BLACHSTEIN et G. SCHOUBENKO. Notes sur la dernière épidémie de choléra et les moyens de la combattre, à l'usine de la Société de Nobel, frères, à Bakou. Wratch. N° 50, 51.

O. BUJWID. La tuberculine, sa préparation, ses effets sur l'organisme des animaux atteints de la tuberculose. Arch. sc. bl., t. I. fr. 213, rus. 212.

S. DZIERZGOWSKI. Ueber die Stoffwechselprodukte den sporadischen Galt bewirkenden Streptococcus mastitis sporadicae. In. Dis., Bern.

S. DZIERZGOWSKI und L. REKOWSKI. Ein neuer Vacuum-Abdampf-Apparat. C. f. B. u. P., Bd. XI, 685.

S. DZIERZGOWSKI et L. REKOWSKI. Recherches sur la transformation des milieux nutritifs par les bacilles de la diphtérie et sur la composition chimique de ces microbes. Arch. sc. bl., t. I, fr. 167, rus. 166.

L. GRUNDZACH. Sur les résidus de la combustion normale. Gaz. Lek.

M. HAHN. Von der Choleraepidemie an der Wolga. Berl. klin. Woch. N° 38.

M. JAKOWSKI. Contribution à l'étude des processus chimiques dans les intestins de l'homme. Arch. sc. bl., t. I, fr. 539, rus. 538. Mémoires de la société medicale de Varsovie, t. LXXXVIII.

L. REKOWSKI. Sur les microorganismes dans les organes des morts cholériques. Arch. sc. bl., t. I, fr. 517, rus. 516.

S. SCHOUBENKO et N. SIEBER. Sur la formation de méthylmercaptan par fusion de l'albumine avec la potasse caustique. Arch. sc. bl., t. I, fr. 315, rus. 314.

N. SIEBER-SCHOUMOFF. Recherches sur les streptococcus pathogènes. Arch. sc. bl., t. I, fr. 265, rus. 264.

B. WERIGO. Ueber das Vorkommen des Pentamethylendiamins in Pankreasinfusen. Pfl. Ar., Bd. LI, 362.

I. ZUMFT. Sur le processus de putréfaction dans le gros intestin de l'homme et sur les microorganismes qui le provoquent. Arch. sc. bl., t. I, fr. 497, rus. 496.

1893

M. NENCKI. Sur la composition chimique de l'hématine et de l'hémato-porphyrine. Arch. sc. bl., t. II, fr. 121, rus. 120.

M. NENCKI. Sur l'application du goudron de pin comme moyen de désinfection. Wratch. N° 43.

M. NENCKI. Synthèse d'oxykétones. Journal de la Société physico-chimique Russe. 11 février, page 110.

M. NENCKI. Quelques mots sur la question de l'étiologie, de la prophylogie et du traitement du choléra. Août. Gaz. Lek.

M. NENCKI et N. SIEBER. Sur la composition chimique du goudron de pin et sur ses propriétés désinfectantes. Arch. sc. bl., t. II, fr. 359, rus. 358. — Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXXIII, 1. — Gaz. Lek., N° 46.

A. BLACHSTEIN et I. ZUMFT. Contributions à l'étiologie du choléra. Arch. sc. bl., t. II, fr. 95, rus 94.

S. DZIERZGOWSKI. Sur la synthèse de quelques éthers et kétones de phénols et d'acides gras halogénés. Journal de la société physico-chimique Russe, 4 mars.

S. DZIERZGOWSKI. Essai sur de nouveaux filtres domestiques de Berkenfeld. Wratch. N° 9.

S. DZIERZGOWSKI. Ueber die Lanolinbestimmung nach dem Verfahren von H. Helbing und Dr. F. W. PASSMORE. Ph. Z. f. R., N° 20.

S. DZIERZGOWSKI. Sur quelques dérivés importants de la chloracétopyrocatéchine et du chlorgallacétophénone. Journ. Soc. physico-chimique Russe. 8 avril.

R. GOEDIKÉ. — Sur les combinaisons de l'acide picrique avec les phénols. Arch. sc. bl., t. II, fr. 423, rus. 422. — B. d. d. ch. G., Bd. XXVI, 3042.

M. JAKOWSKI. Beiträge zur Lehre von den Bakterien des blauen Eiters (Bacillus pyocyaneus). Zeitschr. für Hygiene und Infectionskrankheiten.

F. JASENSKI. Contributions à l'étude de l'action pharmacologique et thérapeutique des phénates de bismuth. Arch. sc. bl., t. II, fr. 247, rus. 246.

G. KARPOW. L'action désinfectante des monochlorophénols et de leurs éthers salicyliques et leurs métamorphoses dans l'organisme. Arch. sc. bl., t. II, fr. 305, rus. 304. — Gaz. Lek. N° 34.

L. REKOWSKI. Sur l'action physiologique du méthylmercaptan. Arch. sc. bl., t. II, fr. 205, rus. 204.

S. RONTALER. Recherches bactério-chimiques comparées sur le bacille du choléra Massavsky, du choléra des poules et le bacille virgule de KOCH. Dissertation. St Pétersbourg.

C. SCHOUMOW-SIMANOWSKY. Sur le suc stomacal et la pepsine chez les chiens. Arch. sc. bl., t. II, fr. 463, rus. 462. — Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXXIII, 336.

G. SCHOUBENKO. Contribution à la pharmacologie et la pharmacie de quelques substances de la série aromatique. Dissertation. St Pétersbourg.

M. SCHRÖDER. Sur les cultures mixtes du bacille diphtéritique et des streptococques. Dissertation. St Pétersbourg.

I. TSCHURILOW. Traitement de l'érysipèle par les chlorophénols et les bromophénols. Arch. sc. bl., t. II, fr. 329, rus. 328.

R. WREDEN. Contribution à l'étiologie de la cystite. Arch. sc. bl., t. II. fr. 731, rus. 730.

1894

M. NENCKI. Bemerkungen über die sogenannte Asche der Eiweisskörper. Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXXIV. 334. — Gaz. Lek. N° 45. — Arch. sc. bl., t. III, fr. 212, rus. 211.

M. NENCKI. Ueber Diphterie-Heilserum. Vortrag. Ph. Z. f. R., 3 December.

M. NENCKI. Berichtigung. Ber. klin. Woch. N° 45.

M. NENCKI. Synthesen hydroxylirter aromatischer Basen. B. d. d. Ch. G. Bd. XXVII, 1969.

M. NENCKI. Ueber die Stellung der Seitenketten in den Ketonen aus Pyrogallol. B. d. d. Ch. G., Bd. XXVII, 2737.

M. NENCKI. Sur le sort des oxykétones aromatiques dans l'organisme animal. Arch. sc. bl., t. III, 120. — B. d. d. Ch. G., B. XXVII, 2732.

M. NENCKI. Note sur l'étiologie du cholera. Arch. sc. bl., t. III, fr. 257, rus. 255.

M. NENCKI et C. SCHOUMOW-SIMANOWSKY. Etudes sur le chlore et les halogènes dans l'organisme animal. Arch. sc. bl., t. III, fr. 191, rus. 189. — Ar. f. ex. Ph., Bd. XXXIV, 313.

W. ADOLPHI. Sur le goudron de tremble. Arch. sc. bl., t. III, 33. Archiv der Pharmacie (SCHMIDT u. BERKURTS). Bd. 232, Heft 4.

P. BÉRÉSKINE. La répartition topographique du chlore dans l'organisme animal normal. Dissertation, St Pétersbourg.

W. ADOLPHI. Die Eigenschaften des guten zur Desinfection Theeres. Ph. Z. f. R., N° 49.

S. DZIERZGOWSKI. Ueber die Condensationsprodukte von Salicyl-und para-Oxybenzaldehyd mit Chinaldin. B. d. d. ch. G., Bd. XXVII, 1979.

S. DZIERZGOWSKI. Zur Kenntniss der aus Phenolen und halogensubstituirten Fettsäuren erhaltenen Ester und Ketone. B. d. d. ch. G., Bd. XXVII, 1987.

I. FILIPOWSKY. Sur l'hémoglobine et ses dérivés comme milieu de culture pour les microbes pathogènes. Arch. sc. bl., t. III, 1.

G. GORIANSKY. Sur la désinfection des crachats phtisiques et des cultures tuberculeuses par les solutions alcalines de goudron et de vinaigre de bois. Arch. sc. bl., t. III, fr. 148, rus. 149.

A. KOROLTSCHOUK. Sur la réaction de l'organisme animal vis à vis de quelques oxykétones aromatiques. Dissertation. St Pétersbourg.

N. SIEBER-SCHOUMOW. Contribution à l'étude des poissons venimeux. Sur le bacillus piscicidus agilis, microbe pathogène pour les poissons. Arch. sc. bl., t. III, fr. 226, rus. 224.

G. SMIRNOFF. Sur le traitement de la diphtérie par des antitoxines préparées sans intervention de l'organisme animal. Wratch. N° 27.

B. WERIGO. Développement du charbon chez le lapin. Annales de l'Institut Pasteur, t. VIII, 1.

J. VLADIMIROW. Contributions à l'étude du rôle du lait dans l'étiologie de la diphtérie. Arch. sc. bl., t. III, 85.

N. WIPHANSKY. Contribution à la pharmacologie de l'ortho- et du parachlorphénolate de Bismuth, du chlorphénolcarbonate et du pyrogallate de Bismuth. Dissertation. St Pétersbourg.

E. ERLENWEIN. Recherche comparative sur l'action désinfectante et antiseptique des phénols libres et sodiques, ainsi que de leurs homologues. Dissertation. St Pétersbourg.

1895

M. NENCKI. Zur Kenntniss der pankreatischen Verdauungsprodukte des Eiweiss. B. d. d. ch. G., Bd. XXVIII, 560.

M. NENCKI. Ueber das Vorkommen von Sulfocyansäure im Magensafte. B. d. d. ch. G., Bd. XXVIII, 1318.

M. NENCKI. Eine Bemerkung, die Ausscheidung vom Organismus fremder Stoffe in den Magen betreffend. Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXXVI, 400.

M. NENCKI, J. PAWLOW et ZALESKI. Sur la richesse du sang et des organes en ammoniaque et sur la formation de l'urée chez les mammifères. Arch. sc. bl., t. IV. fr. 197, rus. 191. — Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXXVII, 26.

M. NENCKI et J. ZALESKI. Sur le dosage de l'ammoniaque dans les liquides et les organes animaux. Arch. sc. bl., t. IV, fr. 253, rus, 241. — Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXXVI, 385.

M. NENCKI und A. KOWARSKI. Ueber das Vorkommen von Harnstoff im Muskel der Säugethiere. Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXXVI, 395.

J. ARONSOHN. Synthèse de bases dérivées de la Quinaldine. Dissertation. St Pétersbourg.

S. DZIERZGOWSKI. Sur la filtration des substances albuminoïdes à propriétés actives. Arch. sc. bl., t. IV, fr. 225, rus. 215.

S. DZIERZGOWSKI. Sur les causes du trouble du sérum antidiphtérique Wratch. N° 51.

S. DZIERZGOWSKI. Au sujet de la préparation du sérum antidiphtérique. Wratch. N° 22.

G. GORIANSKI. Sur les propriétés du sérum antidiphtérique de BEHRING. Wratch. N° 7.

A. KOWARSKY. Sur l'urée dans les muscles des mammifères et des poissons. Dissertation. St Pétersbourg.

N. MASCHEVSKY. Recherches sur la virulence du vibrion cholérique dans les cultures mixtes. Arch. sc. bl., t. IV, fr. 145, rus. 143.

A. SPLENGER. Le parachlorophenol, comme curatif local dans les affections tuberculeuses du larynx et comme désinfectant des cultures pures de bacilles tuberculeux et des crachats phtisiques. Arch. sc. bl., t. IV, 1.

G. SMIRNOW. Ueber die Behandlung der Diphterie mit künstlich dargestellten Antitoxinen. Ber. klin. Woch. N° 30, 31.

J. WIRJIKOSWSKI. Sur la répartition du chlore dans le sang et dans les organes pendant l'état pathologique de l'organisme animal. Dissertation, St Pétersbourg.

A. SAÏONTCHKOWSKI. Sur l'influence du courant constant sur les toxines du tétanos. Dissertation, St Pétersbourg.

O. ZOUK. Sur le sort et la répartition topographique de quelques substances aromatiques dans l'organisme animal. Dissertation. St Pétersbourg.

1896

M. NENCKI. Digestion sans bactéries. Lecture à la société des médecins russes, le 11 janvier 1896.

M. NENCKI. Sur la Pentosurie. Lecture à la société des médecins russes, le 11 janvier 1896.

M. NENCKI. Ueber die biologischen Beziehungen des Blatt- und des Blutfarbstoffes. B. d. d. ch. G., Bd. XXIX, 2877.

M. NENCKI und J. PAWLOW. Zur Frage über den Ort der Harnstoffbildung bei den Säugethieren. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXXVIII, 215.

M. NENCKI et Mme N. SIEBER-SCHOUMOFF. Contribution à l'étiologie de la peste des bêtes à cornes. Archives des sciences vétérinaires, juillet.

M. BIALOBRZESKI. Ueber die chemische Zusammensetzung des nach verschiedenen Methoden dargestellten Hämins und Hämatins. B. d. d. ch. G., Bd. XXIX, 2842.

S. DZIERZGOWSKI. Ueber den Gehalt an Antitoxin in den Körperflüssigkeiten und den einzelnen Organen der gegen Diphterie immunisirten Pferde. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXXVIII, 186.

S. DZIERZGOWSKI. Contribution à la question de la préparation des sérums médicinaux. Arch. sc. bl., t. IV, fr. 454, rus. 449.

N. SIEBER-CHOUHOWA. Les sérums thérapeutiques anticocciques. Arch. sc. bl. t. IV, fr. fr. 415, rus. 411. — Lecture à la société russe de médecine, le 22 février.

W. SCHULZ. Goudron de genévrier au point de vue chimique et bactériologique. Arch. sc bl., t. V, fr. 345, rus. 337.

В. Шульцъ. Къ синтезу основныхъ производныхъ хлоргаллацетофенона. Ж. Р. Ф. Х. О. за 1896 г.

1897

M. NENCKI. Ueber organische Synthesen durch Abspaltung von Halogenwasserstoff mittels Eisenchlorid. B. d. d. ch. G., XXX, 1766.

М. Ненцкій. О чумѣ рог. скота. Архивъ ветер. наукъ за Іюль. Сообщ. въ Общест. Русск. врачей въ маѣ мѣсяцѣ.

M. NENCKI, N. SIEBER und W. WYZNIKIEWICZ. Ueber die Rinderpest. Berl. klin. Woch., 1897, № 24.

M. NENCKI und E. STOEBER. Ueber die Einwirkung der Säurechloriden auf Benzol und die einatomige Phenole bei Gegenwart von Eisenchlorid. B. d. d. ch. G., XXX, 1768.

M. NENCKI und M. BIAVOHNESKI. Ueber Acetsalicylsäure. B. d. d. ch. G., XXX, 1776.

S. SALASKINE. Sur la question de l'oxydation de l'urobiline en uroroséine. Arch. sc. bl., t. V, fr. 375, rus. 367.

С. Салазкинъ. Старое и новое въ области пищеваренія. Критическій очеркъ. Русскій Архивъ. Подвысоцкаго. 1897. XI.

А. Гинзбергъ. О флородіацетофенонѣ и нѣкоторыхъ производныхъ и нѣсколько словъ о трифенилкарбинолѣ. Въ протоколѣ засѣданій Русск. Химич. Общества.

К. Држеневичъ. Къ вопросу о вліяніи каменнаго угля на составъ воздуха въ замкнутыхъ помѣщеніяхъ. Дисс. С.-Петербургъ.

M. BIATOHNCSKI. Ueber das tertiäre p-Butyltoluol und seine Nitroproducte. B. d. d. ch. G., XXX, 1733.

J. ZALESKI. Ueber das Nichtvorkommen des Argon im Blutfarbstoffe. B. d. d. ch. G., XXX. Arch. sc. bl., t. VI, fr. Gazeta Lekarska.

Э. Штеберъ. Конденсація бензола, феноловъ и салициловаго альдегида съ хлорангидридами органическихъ кислотъ при помощи полутохлористаго желѣза. Дисс. С.-Петербургъ.

С. Салазкинъ. Къ вопросу о роли печени въ образованіи мочевины у млекопитающихъ животныхъ. Дисс. С.-Петербургъ.

П. Никоноровъ. О приготовленіи крѣпкой противодифтерійной сыворотки. Дисс. С.-Петербургъ.

P. NIKANOROW. Ueber die Gewinnung von Diphterieheilserum von hohem Antitoxingehalt. Berl. klin. Woch., N° 33.

Д. Лундбергъ. О содержаніи аммiака въ крови и органахъ при различной пищѣ и наложеніи Экковскаго свища. Дисс. С.-Петербургъ.

S. DZIERZGOWSKI. Zur Frage über das Verhalten des Diphterieheilserums bei der Filtration durch das Chamberland'sche Filter. Centr. f. Bakt. Parasit. u. Infek., Bd. XXI, 333.

S. DZIERZGOWSKI. Sur la détermination de la force du sérum antidiphtéritique. Arch. sc. bl., t. VI, fr. 1, rus. 1. Wratch N° 52.

S. DZIERZGOWSKI et C. ONUFROWICZ. Recherches expérimentales sur la question de savoir comment certains organes se comportent à l'égard des toxines diphtéritiques. Arch. sc. bl., t. VI, fr. 41, rus. 40.

S. DZIERZGOWSKI. Sur la question des rapports entre le sérum antidiphtéritique et la toxine diphtéritique. Arch. sc. bl., t. VI, fr. 349, rus. 363. Arch. int. de Pharm. et Thér. V, 1. — Gazeta Lekarska, 1898.

P. NIKONOROW. Ueber die Gewinnung von Diphtericheilserum von hohem Antitoxingehalt. Berl. klin. Woch., N° 33.

M. JAZEWITCH. Sur le sucre des éléments muqueux de l'organisme animal. Arch. sc. bl., t. V, fr. 379, rus. 371.

1898

М. Ненцкій. Объ иммунизаціи противъ чумы рог. скота. Сообщ. въ Обществ. русск. врачей.

M. NENCKI, N. SIEBER et W. WYZNIKIEWICZ. Recherches sur la peste bovine. Arch. sc. bl., t. VI, fr. 374, rus. 389, et t. VIII, fr. 303, rus. 309. Centr. f. Bacter. Parasit, XXIII, 529.

M. NENCKI, N. SIEBER und C. SCHOUMOW-SOMANOWSKI. Die Entgiftung der Toxine durch die Verdauungssafte. Centr. f. Barakter. u. Parasit. Bd. XXIII, N° 19 u. 20.

N. SIBBER. Entgegnung. — Zeitschr. für Hygiene und Infectionskrankh., Bd. XXVIII, 159.

Н. Залескій. Вліяніе нѣкоторыхъ препаратовъ искусственнаго сахара на процессы пищеваренія. Фармацевтич. журналъ № 25.

K. BEITTER. Ueber das Chloroproteinochrom. B. d. d. ch. G. Bd. XXXI, 1694.

К. Бейтлеръ. Къ вопросу о триптическомъ перевариваніи бѣлковыхъ веществъ, о протеинохромогенѣ и нѣкоторыхъ его производныхъ. Дисс. С.-Петербургъ.

Ю. Каружасъ. Физіологическое дѣйствіе перекиси кальція и перекисей органическихъ кислотъ на процессъ гніенія въ кишкахъ. Дисс. С.-Петербургъ.

Н. Чепурковскій. Къ вопросу о токсическомъ дѣйствіи неорганизованныхъ ферментовъ. Дисс. С.-Петербургъ.

S. SALASKIN. Ueber die Bildung von Harnstoff in der Leber der Säugethiere aus Amidosäuren der Fettreihe. Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXV, 128. — Arch. sc. bl., t. VI, fr. 483, rus. 599.

S. SALASKIN. Ueber das Ammoniak in physiologischer und pathologischer Hinsicht und die Rolle der Leber in Stoffwechsel stickstoffhaltigen Substanzen. Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXV, 449.

1899

М. Ненцкій. Отвѣтъ на статью М. Г. Тартаковскаго: Современное состояніе вопроса о предохранительныхъ прививкахъ противъ чумы рог. скота. Врачъ № 40.

M. NENCKI. Ueber organische Synthesen mittels Eisenchlorid. B. d. d. ch. G., Bd. XXXII, 2414.

M. NENCKI, N. SIEBER und W. WYZNIKIEWICZ. Die Immunisation gegen die Rinderpest nach den im Institut für experimentelle Medicin in St. Petersburg und auf der Station « Iknewi » im Gouvernement Tiflis gesammelten Erfahrungen. Archives internationales de Pharmac. et de thér., vol. V, fasc. 5 et 6. 475.

Отчетъ комиссіи въ составѣ председателя пр. В. Е. Воронцова и членовъ — пр. М. В. Ненцкаго, Н. О. Зиберъ-Шумовой, В. Н. Выжникевича и проч. — Иммунизація животныхъ противъ чумы рогатаго скота и лѣченіе этой болѣзни. Арх. Ветер. Наукъ. Январь, Мартъ, Апрѣль.

M. NENCKI und J. ZALESKI. Ueber das Verhalten des Benzoyl und des Calciumsuperoxyds im Verdaungskanal des Menschen und des Hundes. Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXVII, 487. Gazeta Lekarska.

S. SALASKIN und S. ZALESKI. Ueber die Harnstoffbestimmung im Harne. Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXVIII, 73.

J. OKERBLOM. Die Xanthinkörper der Nebennieren. Zeit. f. physiol. Ch., Bd. XXVIII, 60.

A. GOUVEWITCH. Ueber die Einwirkung des tertiären Butylchlorids auf die zweiwertigen Phenole bei Gegenwart von Eisenchlorid. B. d. d. ch. G., Bd. XXXII, 2424.

А. Гуревичъ. О конденсаціи феноловъ съ третичнымъ хлористымъ бутиломъ въ присутствіи сублимированнаго хлорнаго желѣза и хлористаго аммонія. Дисс. Москва.

N. MEISEL. Synthesen einiger organischen Verbindungen mittels Eisenchlorid. B. d. d. ch. G., Bd. XXXII, 2419.

Н. Мейсель. Къ вопросу ороли сублимированнаго желѣза въ реакціяхъ уплотненія и о нѣкоторыхъ продуктахъ конденсаціи производныхъ ароматическаго ряда. Дисс. С.-Петербургъ.

L. RÍZYCKI. Ueber das tertiäre Dibutylpyrogallol. B. d. d. ch. G., Bd. XXXII, 2428.

Л. Ружицкій. О химическомъ составѣ гемина и его эфирахъ. Дисс. С.-Петербургъ.

S. SALASKIN. Erwiderung auf « eine Erwiderung » des D[r] B. SCHÖNDORFF. Arch. f. die ges. Physiologie. Bd. 76, 494.

S. DZIERZGOWSKI. De l'action des ferments digestifs sur le sérum antidiph-

téritique et du sort de celui-ci dans le canal gastro-intestinal. Arch. sc. bl., t. VII, fr. 337, rus. 344.

С. Дзержговскій. Къ вопросу объ обеззараживаніи жилыхъ помѣщеній. Врачъ № 2.

S. Dzierzgowski. Zur Frage über das krystallinische Fibrin. Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXVIII, 65.

С. Дзержговскій. О необходимости введенія въ Россіи общаго и для всѣхъ станцій обязательнаго способа опредѣленія силы противодифтерійной сыворотки. Врачъ № 32.

С. Дзержговскій. О мѣрахъ дезинфекціи, примѣнявшихся въ селѣ Колобовкѣ во время послѣдней эпидеміи. Докладъ въ Обществѣ Охр. Народн. здравія 25 октября.

1900

M. Nencki und J. Zaleski. Untersuchungen über den Blutfarbstoff: I. Ueber die Aether des Hämins. II. Zur Kenntniss des Hämatoporphyrins, Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXX, 384.

M. Nencki. O zadanisch biologicruij chemii. Odcryt wygdossony na sjerdrie tchany i pnyroduskòw so Krakowie.

S. Salaskin und J. Zaleski. Ueber den Einfluss der Leberextirpation auf den Stoffwechsel bei Hunden. Zeit. f. ph, Ch., Bd. XXIX, 517.

N. Sieber. Ueber die Umikoff'sche Reaktion in der Frauenmilch. Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXX. — Arch. sc. bl., t. VIII, fr. 360, rus. 356.

Н. Онербломъ. Къ вопросу о ксантиновыхъ тѣлахъ надпочечной железы и о находящемся въ ней, повышающемъ давленіе крови, веществѣ. Дисс. С.-Петербургъ.

А. Минхъ. О судьбѣ нѣкоторыхъ гексозъ въ организмѣ животныхъ и объ отношеніи ихъ по образованію гликогена. Дисс. С.-Петербургъ.

О. Принцъ. О дѣйствіи гидрозина на ароматическіе оксикетоны. Дисс. С.-Петербургъ.

J. Zaleski. O heminie i jej eterach. Gazeta Lekarska, N° 38.

A. Münch. Ueber das Verhalten einiger künstlicher Hexosen im Thierkörper. Zeit. f. ph. Ch., XXIX, 493.

1901

M. Nencki und J. Zaleski. Ueber die Bestimmung des Ammoniaks in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. Zeit. f. physiol. Ch., Bd. XXXIII, 193.

M. Nencki u. L. Marchlewski. Zur Chemie des Chlorophylls. Abbau des

Phyllocyanins zum Hämopyrrol. B. d. d. ch. G., XXXIV, 1687.

M. NENCKI und J. ZALESKI. Ueber die Reductionsproducte des Hämins durch Jodwasserstoff und Phosphoniumjodid und über die Constitution des Hämins uud seiner Derivate. B. d. d. ch. G., XXXIV, 997.

M. NENCKI und N. SIEBER. Beiträge zur Kenntniss des Magensaftes und der chemischen Zuzammensetzung der Enzyme. Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXXII, 291.

Г. Брунъ. Матеріалы къ изученію оксикетоновъ ароматическаго ряда, хлорированныхъ въ боковой цѣпи. Дисс. С.-Петербургъ.

S. HORNSTEIN. Ueber das Calciumsuperoxyd (Gorit) und seine therapeutische Anwendung. Arch. internationales de Pharmacodynamie et de thérapie, vol. VIII, 429.

N. SIEBER. Ueber die Entgiftung der Toxine die Superoxyde sowie thierische und pflanzliche Oxydasen. Zeit. f. ph. Ch., XXXII, 573.

K. KOWALEWSKI und S. SALASKIN. Ueber die Bildung von Harnsäure in der Leber der Vögel. Zeit. f. ph. Ch., XXXIII, 210.

S. DZIERZGOWSKI und S. SALASKIN. Ueber die Ammoniakabspaltung bei der Einwirkung von Trypsin und Pepsin auf Eiweisskörper. Centralbl. f. Physiol., Heft 9.

S. SALASKIN. Ueber die Bildung des Leucinimids bei der peptischen und tryptischen Verdauung des Oxyhämoglobins resp. des Globins. Zeit. f. physiol. Ch., XXXII, 592.

D. LAWROW. Zur Kenntniss des Chemismus der peptischen und tryptischen Verdauung der Eiweisskörper. Zeit. f. physiolog. Ch., XXXIII, 312.

D. LAWROW. Ueber die Spaltungsproducte des Pferdehämoglobins. Festschrift zur Feier des 60-Geburtstage von M. JAFFE.

S. DZIERZGOWSKY. De la transmission de l'immunité artificielle vis-à-vis de la diphtérie des parents aux enfants. Arch. sc. bl., t. VIII, fr. 211 et 429, rus. 211 et 421.

S. DZIERZGOWSKI et N. SIEBER. Contribution à l'étude de l'action des ferments digestifs sur l'abrine, et de son sort dans le canal gastro-intestinal. Arch. sc. bl., t. VIII, fr. 461 rus. 453.

M. NENCKI et N. SIEBER. Contribution à l'étude du suc gastrique et de la composition chimique des enzymes. Arch. sc. bl., t. IX, rus. 45. Zeit. f. physiol. Ch., XXXII, 291.

J. F. HEYMANS.

Gand, janvier 1902.

Versuch einer physikalischen Biologie mit besondrer Berücksichtigung der Giftwirkung und des Giftschutzes

von

Dr med. Walther Fünfstück,
4. Arzt der Provinzial-Irrenanstalt zu Freiburg in Schlesien.

Man kann sich das, was wir als lebende Zelle bezeichnen, in einem bestimmten Augenblicke vorstellen als eine Vereinigung sehr vieler bestehenden, eventuell z. T. noch unbekannten Energiearten, in bestimmten Mengen und bestimmter Anordnung; man muss, wenn man auf diese Weise die Lebenserscheinungen, d. h. das kinetische Leben erklären will, weiter annehmen, dass diese Energieformel in diesem Augenblicke sich im energetischen Gleichgewichte befindet; da nun alles thätige Leben uns in einer einseitig progressiven Abwickelung erscheint, so ist dieses Gleichgewicht nicht durchweg für ein stabiles, sondern mindestens z. T. für ein labiles, resp. indifferentes, oder besser für ein fliessendes zu halten, d. h. für ein Gleichgewicht, welches nicht nur aus Grössen potentieller Energie sich zusammensetzt, sondern auch aus solchen kinetischer. Man wird aber auch für letztere Grössen den Begriff des Gleichgewichtes beibehalten können, sobald sie durch gesetzmässige Bewegungen gebildet werden, ebenso wie man eine in ihrer Ebene sich fortbewegende Scheibe (Kreisfläche) als in einem kinetischen Gleichgewichte befindlich auffassen kann. Man wird von Störungen kinetischer Gleichgewichte sprechen können, sobald eine gesetzmässige gleichförmige Kinese verändert wird.

Der Energiebestand der lebenden Zelle wird um soviel kleiner werden, als kinetische Energie ausgegeben wird, ohne in verwertbarer Form wiedergewonnen zu werden. Die lebende Zelle stellt in jeder Zeiteinheit eine besondre Form, eine neue Phase dar, und zur Herbeiführung neuer Phasen muss Energie aufgewendet werden. Diese aufgewendete Energie kann nach dem Satze : « Ein Perpetuum mobile 2. Art ist unmöglich (W. Ostwald) » nicht vollständig für denselben Zweck, d. h. für die

Bildung neuer Phasen, zurück verwandelt werden, oder, was dasselbe ist, die lebende Zellformel kann ohne eine Energieausfuhr nicht bestehen, d. h. ohne eine solche eine einseitig progressive Kinese nicht aufrecht erhalten. Wenn keine für Bildung neuer Phasen geeignete Energieeinfuhr stattfindet, so erfolgt allmählich der Zerfall der Energieformel, der Tod. Diese Erfahrungsthatsache konnte man auf Grund des Gesetzes von der Erhaltung der Energie durch folgenden Wahrscheinlichkeitsschluss ergänzen: Die gesammte Energieausfuhr der Zelle steht zur Einfuhr in einem unabänderlichen Verhältnis, sodass in einem bestimmten Zeitraum bei gleichbleibendem Energiebestand der Zelle die Ausfuhr gleichwertig der Einfuhr ist, und alle Differenzen zwischen beiden Werten gleichwertigen Aenderungen des Energiebestandes der Zelle entsprechen. Selbst wenn aber die Ausfuhr der Einfuhr gleichwertig sein kann, so ist sie nie gleichartig, weil alles Leben sich als eine einseitige Arbeitsthätigkeit darstellt, also auf einer einseitigen specifischen Energieumsetzung beruht.

Alle Energiearten, die zu dieser Energieformel in Beziehung treten können, bezeichnet man zweckmässig als synergiefähige, seien sie nun als « Nahrungsmittel » für einen Energieersatz resp. normalen Energieumsatz geeignet oder nicht. Das Wort « reizfähig » erscheint ungeeignet, weil es die Vorstellung von der Hervorzauberung von Energie erwecken könnte. Unsere Energieformel wird sich nun analog den chemisch-physikalischen Kräften mit allen herantretenden synergiefähigen Energiearten ins energetische Gleichgewicht setzen, bald zu ihrem Nutzen, bald zu ihrem Schaden und gerade deshalb ist bei allen Lebewesen der complicierteste Schutzapparat vorhanden, um ein möglichst ungestörtes Leben zu ermöglichen, d. h. es sind Einrichtungen getroffen, welche das principielle Streben nach synergetischem Gleichgewicht nicht zum Verderben werden lassen. Diejenigen Energiearten, die zu einer Einfuhr in unsre Formel geeignet sind, nennen wir Nahrungsmittel und verstehen darunter nur eine Reihe von Chemikalien; doch bedeutet die von aussen aufgenommene Wärme, der Widerstand des Bodens, der uns trägt, u. s. w. auch eine Energieeinfuhr. Was unsre Formel zerstört, nennen wir traumatische oder toxische Schädlichkeit. Doch giebt es keine Energieart, welche in jedem Mengenverhältnis stets günstig wirkte, dagegen einige synergiefähige Arten, die auch in kleinsten Mengen unsre Formel zerstören.

Wir wissen, dass unser Körper bei geeignetem u. dauernd gleichem Kostmass sich in gleichem Körpergewicht und Kräftezustand erhält. Umgekehrt wollen wir definieren, dass alle Chemikalien, die sich activ und dauernd an der Erhaltung des Energiegleichgewichts des Körpers

beteiligen können, in diesem Falle Nahrungsmittel sind. Wir wissen ferner, dass selbst Eiweiss in grössten Mengen schädlich wirkt, ferner, dass jede Steigerung der Nahrungszufuhr im allgemeinen und einzelnen mit einem augenblicklichen vermehrten Zerfall verbunden ist, während der Gewichts- und Kräftezuwachs im besten Falle erst allmählich eintritt, und dass, bei plötzlichem Sinken der Zufuhr der Zerfall oder Verbrauch erst allmählich kleiner wird. Wir sehen daraus, dass bei jedem Nahrungsmittel das Mengenoptimum näher dem Maximum liegt, dass es also kein absolutes Nahrungsmittel giebt; ferner dass bei jeder Aenderung der Zufuhr eine gewisse Menge Energie scheinbar nutzlos als Luxusconsumption verbraucht wird, in Wirklichkeit aber, nach unsrer obigen Definition notwendig ist, um die entsprechende Aenderung unsrer Energieformel herbeizuführen, d. h. um neue Gleichgewichtsbeziehungen der Zelle resp. des Körpers zur Zufuhr und der Zellenergieen untereinander zu veranlassen; dass also jede Zu- und Abnahme des Energiebestandes eines lebenden Körpers nicht nur auf additiven, sondern wesentlich auch auf constitutiven Vorgängen beruht.

Wir sehen somit, dass die Gewöhnung an jeden neuen Gleichgewichtszustand unsrer Energieformel durch quantitative oder qualitative Aenderung des Kostmasses mehr Kraft kostet, als das Festhalten an einer Nahrungsgewohneit. Wir werden nun von einem idealen Nahrungsmittel und einem idealen Kostmass auch verlangen können, dass es jene Aufgabe der Dispositionsänderung unsrer Formel auf die leichteste und eleganteste Weise löst. Wir werden aus diesem Grunde den Wert der Nahrungsmittel zerlegen müssen in einen nutritiven und einen alterierenden Teil. (Weitere Zerlegung siehe unten). Der erstere Wert tritt in den Curven des Körpergewichtes und der normalen Lebensthätigkeiten hervor, der zweite wird im wesentlichen angezeigt durch die Curven der thermischen und chemischen Energieausfuhr.

Man kann also annähernde Werte finden durch successive Differentialuntersuchungen dieser Curven, indem man z. B. auf ein dauernd gleiches Kostmass verschiedene Fett-, Eiweiss-, Zucker-, u. s. w. arten in bald rasch, bald langsam wechselnden Mengen superponiert, entweder nacheinander an demselben Tier oder an einer Reihe gleicher Tiere und die Curven in geeigneter Weise in ihren Teilen und untereinander vergleicht (siehe unten).

Ebenso kann man durch quantitative Aenderungen der verschiedenen Kostverhältniszahlen das bei Schwankungen leistungsfähigste Kostverhältnis finden. Diese Betrachtung im Verein mit den bisher bekannten

Versuchsergebnissen über Ernährung können uns also schon lehren, dass Energie erforderlich ist, wenn auf dem Wege der Gewöhnung eine neue Gleichgewichtsstellung, d. h. eine Gewohnheit, eine erworbene Eigenschaft entstehen soll. Wie jedes einseitige Arbeitsziel, so wird auch das notwendige Streben der Zelle, sich mit allen synergiefähigen Kräften ins Gleichgewicht zu setzen, mit grossen Energieausgaben verbunden sein. Es wird z. B. bei Synergismus mit einem Chemikalium nicht nur chemische Energie engagiert oder ausgegeben werden, sondern unter Umständen durch völlige Dispositionsänderung und teilweise Spaltung unsrer Formel auch mechanische, thermische, galvanische Energie. Es wird, je stärker und specifischer der meist als Reiz bezeichnete, synergetische Antrieb ist, sowohl das Arbeitsconto, als auch vor allem das relative Verlustconto um so grösser werden. Wir werden aber weiter erwarten, dass diese Verluste der einzelnen Zelle auch da, wo sie unvermeidlich sind, im vielzelligen Körper zum Teil wenigstens eine Energiequelle für andre Zellen sind und dass so ein wesentliches Moment für die höhere Entwicklung der Vielzelligen gegeben ist. Wir sehen in der That, dass der thätige Muskel, d. h. der mit irgend einer specifischen Energieform sich ins Gleichgewicht setzende Muskel, anders als die thätige Dampfmaschine, gerade bei maximaler mechanischer Arbeitsleistung auch am meisten Wärme und chemische Energie verliert, dass die thätige Drüsenzelle mehr Wärme verliert, als die ruhende, dass aber z. B. die einzelnen Wärmeverluste der Gesammtheit zugute kommen; dass also allgemein das Verlustconto oder besser das unzweckmässige Arbeitsconto des ganzen Körpers kleiner ist als das der einzelnen Zellen zusammen.

Der Unterschied zwischen dem zweckmässigen Arbeitsconto und dem unzweckmässigen ist ein wesentlich andrer, als der obige zwischen nutritivem und alterierendem Conto. Wenn wir die biologische Maschine mit einer leblosen chemisch-physikalischen in Rücksicht auf obige Begriffe vergleichen, werden wir in der Anpassungsfähigkeit der ersteren den wesentlichen Unterschied sehen müssen, d. h. in der Fähigkeit zu constitutionellen, zweckmässigen Aenderungen nach der jeweiligen Energiezufuhr. Jene quantitative und qualitative Anpassungsfähigkeit liegt zwar auch innerhalb gewisser Grenzen, wie auch neuere Stoffwechseluntersuchungen gezeigt haben, sie bedingt aber principiell einen idealen und auch besonders einen practischen Unterschied, dieses insofern, als dadurch das bei den leblosen Maschinen immer sehr grosse Verlustconto bei der biologischen auf ein Minimum reduciert werden kann. Diese letztere verwächst mit ihrer Zufuhr wie ein Arbeiter mit seiner Arbeit und

jene im Individualleben beschränkte specifische Anpassung würde gemäss der DARWIN'schen Lehre in der Phylogenie eine unendliche gewesen sein und vielleicht noch sein. Später aber werden wir bei Betrachtung der einzelnen biologischen Partialmechanismen dieser specifischen Anpassung an die Energiezufuhr im einzelnen wieder begegnen. Diese Anpassung ist eine zweckmässige, mit einem notwendigen Arbeitsgewinn verbundene. Unten werden wir, um dieselbe nicht als ein unaufgeklärtes Rätsel bestehen zu lassen, versuchen müssen, den zweckmässigen Erfolg derselben als etwas ebenso notwendiges, aus Zufuhr und Zellconstitution folgendes darzustellen, wie z. B. die Resultierende aus den Componenten durch das Parallelogramm der Kräfte.

Wenn wir ferner die der mechanischen oder thermischen analoge toxische Läsion abtrennen von der eigentlichen constitutionellen Vergiftung, werden wir sagen können, dass die Möglichkeit einer solchen ein wesentliches Characteristicum der lebenden Maschine ausmacht und einen principiellen Nachteil darstellt, der notwendig in Kauf genommen werden musste und nur durch eigenartige chemisch-physikalische und biologische Einrichtungen besonders bei den Vielzelligen auf ein unvermeidliches Minimum beschränkt werden konnte. Gifte würden danach also alle synergiefähigen Stoffe genannt werden müssen, die die Construction der Maschine verschlechtern, gleich viel, ob sie ausserdem Arbeit leisten oder nicht. Man könnte danach alle synergiefähigen Stoffe einteilen in absolute Gifte, in relative, die nur in bestimmten Mengen schädlich sind, in relative Nahrungsmittel und in Heilmittel, die die Construction erhalten resp. verbessern und alle 4 Gruppen hätte man zu teilen in solche, die ausserdem maschinelle Arbeit leisten und in solche, die das nicht thun. Es könnte also z. B. ein relatives Gift unterhalb der Giftigkeitsschwelle entweder nur normale Reconstructionsarbeit oder nur maschinelle Arbeit, oder beides, oder keines von beiden leisten (s. u.). Ein zweiter Nachteil der biologischen Maschine, darin liegend, dass sie, einmal in progressiver Bewegung, von eventuellen Curiosa abgesehen, nie ganz stillstehen kann wie die chem.-physikalische, wodurch gerade jener die Eigenschaft des Endlichen nicht als etwas zufälliges und zweckmässiges (WEISSMANN), sondern als etwas Notwendiges zukommt, ist seinerseits in idealer Weise ausgeglichen durch die Fortpflanzungsfähigkeit.

Bei Hunger kann die biologische Maschine deshalb nicht stillstehen, weil sie auch mit dem Nullwert der Zufuhr in ein constitutionelles Gleichgewicht zu kommen sucht, dabei aber ihr lebensfähiges Bauprincip nicht erhalten kann.

Um das Verhältnis der Begriffe « Alterationsconto » und « nutritives Conto » zu den Begriffen « zweckmässiges und unzweckmässiges Arbeitsconto » kennen zu lernen, werden wir untersuchen, aus welchen einzelnen Factoren sich diese 4 Grössen zusammensetzen. Im einfachsten Falle haben wir zu unterscheiden eine Zeit vor der Gewöhnung an ein Chemikalium, eine Zeit der Gewöhnung, eine Zeit der fertigen Gewohnheit, der Entwöhnung und endlich eine Zeit des Entwöhntseins.

In allen diesen Zeiten werden die Curven des Energiebestandes und Energiewechsels ganz characteristisch sein müssen. Das Alterationsconto nun beginnt zugleich mit der betreffenden Gewöhnung, wird aber mit Vollendung derselben bei Giften nicht immer aufhören. Danach hätten wir ein vorübergehendes Alterationsconto zu unterscheiden von einem eventuellen dauernden. Das erstere hätte man wiederum zu trennen in ein zweckmässiges, das die eigentliche Gewöhnungsarbeit leistet, und ein eventuelles unzweckmässiges, das keine zweckmässige Arbeit leistet. Das nutritive Conto würde zerfailen in das eigentlich biologische Constructions- und Reconstructionsconto und in das jeder leblosen Maschine analoge maschinelle oder functionelle Arbeitsconto. Das specielle Constructionsconto der betreffenden neuen Nahrungsmittel-oder Giftgewöhnung würde sich mit dem vorübergehenden zweckmässigen Alterationsconto völlig decken, sodass mithin Alterationsconto und nutritives Conto nur in den Zeiten gleichbleibender Gewohnheit etwas völlig Verschiedenes sein würden, während sie in den Zeiten der Gewöhnung einen gemeinsamen Bestandteil (gemeinsames Teilconto) enthalten würden.

Das zweckmässige Arbeitsconto würde zusammenfallen mit dem nutritiven Conto und das unzweckmässige Arbeitsconto oder relative Verlustconto würde aus dem dauernden und dem unzweckmässigen vorübergehenden Alterationsconto bestehen und eine echte Luxusconsumption darstellen. Das absolute Verlustconto würde bestehen aus dem Energiebetrag, der infolge des Verhältnis der Energiemengen zur Zellformel unzersetzt bleibt, also zur Bethätigung seiner Synergiefähigkeit nicht gelangt. In ähnlicher Weise könnte man noch beim Entwöhnungsvorgange ein Realterationsconto unterscheiden und zerlegen entsprechend dem Alterationsconto.

Durch geeignete Differentialuntersuchungen kann man nun alle diese Werte, sowohl mehrere zusammen, als auch einzeln, bald sehr leicht, bald allerdings nur sehr schwer finden, sowohl in absoluten, als auch in relativen Zahlen. Das vorübergehende Alterationsconto kann man finden durch Vergleich der Gewöhnungsteile der Energiebestand- und- wechsel-

kurven unter einander und mit den zugehörigen Curven vor der Gewöhnung. (Curven des Körpergewichtes, der thermischen und chemischen Ein- und Ausfuhr und der normalen Lebensthätigkeiten). Einwenden könnte man, dass zugleich mit dem Alterationsconto ein grösseres machinelles Arbeitsconto beginnt ganz analog der Dampfmaschine, die mehr Kohle erhält, dass man also das Alterationsconto allein nicht finden kann. Aber nach obigen Vorstellungen muss eben auch jede quantitative Aenderung einer Function nach Zeit oder Querschnitt oder Intensität eine Alteration der bezüglichen Zellformeln veranlassen. Es dürfte daher selbst beim besten Nahrungsmittel der Betrag, der als Zuwachs zu einer gewohnten Einfuhr Functionen auslösen kann, ohne die Constitution zu verändern, sehr gering sein und sich einigermassen auffinden lassen durch Vergleichung der Curven der thermischen und chemischen Ausfuhr mit möglichst vielen Curven von äusseren Lebensthätigkeiten wie Muskelarbeit und durch Vergleiche der Curven der einzelnen Energiearten untereinander.

Entweder also muss eine fremde Energieart, resp. -menge, wenn sie durch Synergismus mit altgewohnten Partialmaschinen des Körpers functionelle Arbeit leistet, diese letzteren dabei auch mehr weniger verändern, oder es muss aus ihr, wenn sie in irgend einem Organe ganz normale Arbeit leisten soll ohne jede Alteration, vorher an anderen Stellen des Körpers durch Teilung oder Synthese eine normale, arbeitsfähige Energieart, resp. -menge hervorgegangen sein.

Diese allgemeine Frage nach dem functionellen Zuwachs resp. Ausfall bei quantitativen und qualitativen Aenderungen der Energiezufuhr führt zu dem speciellen Wunsche, die wichtige Frage nach der eventuellen Arbeitsleistung mancher Gifte trotz aller Schwierigkeiten möglichst direct zu entscheiden.

Um zu entscheiden, ob z. B. der Alkohol ausser unzweckmässigen Alterationen auch normale Arbeit leistet, müsste man untersuchen, ob und wann aus ihm durch Umwandlung ein normaler Arbeitsfactor entstanden ist, ob es einen oder mehrere Einmündungspuncte seiner Abwandlungsreihe in normale Abwandlungsbahnen giebt. Die Summe der jenseits dieser Interferenzpuncte liegenden Arbeitswerte würde die gesuchte Grösse sein, abzuwägen sein gegen den diesseits liegenden Alterationswerth und von diesem dadurch zu trennen sein, dass man in Parallelversuchen bald den Alkohol selbst einführt, bald die entsprechenden Mengen der an jenen Interferenzpuncten auftretenden Zwischenproducte. Man würde aber im einzelnen vor allem zu untersuchen haben, inwieweit das diesseits der

Interferenzpuncte liegende gesammte Alterationsconto durch Gewöhnung abnimmt, wie gross das dauernde Alterationsconto ist.

Dagegen können während einer Gewöhnungszeit infolge ungleichzeitigem Ablauf der Einzelvorgänge bereits fertige Neubildungen gleichmässig functionieren und werden dann den zugehörigen Energiebestand durch ein allmähliches Steigen des Körpergewichtes und den functionellen Zuwachs durch ein Steigen der Leistungen anzeigen.

Dieses vorübergehende Alterationsconto kann man zerlegen in ein zweckmässiges und unzweckmässiges dadurch, dass man in Serienversuchen (s. u.) bei kurzen Serien und längeren Intervallen das eine Mal auf ein dauernd gleiches Kostmass je die Menge A des betreffenden Chemikaliums, darauf ebenso (bei demselben oder einem gleichen Versuchskörper) die Menge 2 A, in einem dritten Versuche je die Menge 3 A u. s. f. setzt und in jeder Versuchsreihe die Curven der Serienzeiten und der Intervalle in geeigneter Weise unter einander vergleicht. (Siehe unten Zerlegung der chronischen Vergiftung.)

Die flüchtige direktę Wirkung nämlich enthält beide Werte, auch den unzweckmässigen, die Curve der indirecten Wirkung (Enden der Intervalle!) dagegen enthält im wesentlichen den zweckmässigen Wert. Das dauernde Alterationsconto lässt sich finden durch Vergleich der fertigen Gewohnheitscurven mit den Curven vor Beginn des ganzen Versuches und eventuell mit denen nach Abklingen desselben.

Von den Componenten des nutritiven Wertes kennen wir bereits den Wert für die jeweiligen Neuconstructionen oder das vorübergehende, zweckmässige Alterationsconto. Es bleibt also noch zu trennen der reconstructive Wert vom maschinellen. Hier begegnet man ausserordentlichen Schwierigkeiten. Und doch ist diese Trennung äusserst wichtig, weil diese Werte auch qualitativ sehr verschieden sein werden und weil man nur durch das jeweilige reconstructive Conto jenes biologische Capital einigermassen bestimmen kann, das die Gesundheit erhält und die Krankheiten heilt. Auch diese Zerlegung wird allmählich gelingen, entweder dadurch, dass man bei Reihen von Serienversuchen die Serien und Intervalle und die einzelnen untersuchten functionellen Leistungen gleichmässig und gleichsinnig ändert, in dem Gedanken, dass der reconstructive Wert vor allem dann in den Pausen entsprechend zum Ausdruck kommen muss; oder dadurch, dass man allmählich mehr und mehr maschinelle Leistungen berechnet und vom gesammten nutritiven Conto abzieht, oder dadurch, dass man als Nahrungsmittel solche einführt, die zwar machinelle Arbeit leisten, zu einem constructiven Anbau aber ungeeignet sind, oder dadurch,

dass man durch Gifte eine Differenzierung versucht, vielleicht die reconstructiven Functionen lähmt oder einschränkt. Wichtig ist auch eine weitere Unterscheidung bei dem reconstructiven Conto. Man wird oft von Laien gefragt, ob die dauernde Anstrengung eines Berufes das Schädigende sei, oder die damit einhergehende Einseitigkeit als solche, in unsrer Sprache, ob das reconstructive Conto bei dauerndem Gebrauch der Maschine erheblich grösser ist, als in der Ruhe, also eine eigentliche Abnutzung stattfindet, oder ob nur durch die ausschliessliche einseitige Thätigkeit andre wertvolle Eigenschaften durch Mangel an Gebrauch oder durch einen Antagonismus der Eigenschaften untereinander verloren gehen.

Jedenfalls aber werden bei zeitlich raschem Wechsel von Art und Menge der Energiezufuhr wegen versuchter Bildung immer neuer Gleichgewichtszustände alle Functionen erheblich leiden. Aus alle dem folgt, dass man nicht irgend einen biologischen Einzelvorgang wird allseitig auffassen können, ohne sein Verhältnis zum augenblicklichen Gesammtzustande zu bestimmen, ohne festzustellen, ob jener oder dieser eine sich entwickelnde, eine dauernde oder eine abklingende Phase darstellen und ohne zu sehen, in wie weit der Einzelvorgang auf Zellenergien und in wie weit er auf fremden synergetischen Antrieben beruht.

Man kann alle synergiefähigen Chemikalien unterscheiden nach der constitutiven Arbeitsleistung, die die Zellformel machen muss zur Erreichung des Gleichgewichtes, die also beim stärksten Gift unendlich gross ist und beim besten Nahrungsmittel äusserst klein, aber nie gleich Null ist. Natürlich schliesst dieser Satz eine Energiezufuhr nicht aus, weil beim ansatzfähigen Nahrungsmittel an die Erreichung des Gleichgewichtes sich der bleibende Ansatz in loco (oder der Ansatz des Productes an andre Zellenergien) anschliesst. Das Mengenoptimum würde bei dem besten Nahrungsmittel dem Maximum relativ am nächsten liegen; beim stärksten Gift mit dem Minimum zusammenfallen. Den Synergismus (Ostwald) hätte man sich zu denken als einen Kampf zwischen einer Energieart gegen eine complicierte Energiegesellschaft. Synergiefähig werden alle die Energien sein, die in der Zelle eine physikalische oder chemische Affinität in irgend einer Menge vorfinden. Wird der Angriff durch eine Energiecombination ausgeführt, so werden zunächst nur die synergiefähigen Componenten in Betracht kommen. Beträgt nun die angreifende Energieart nur einen Bruchteil der specifischen Affinität in der Zelle und ist diese entbehrlich oder leicht ersetzlich, so wird der Vorgang im wesentlichen durch physikalische Gegenwirkung oder chemische Bindung seinen Abschluss finden. Je grösser aber die Menge der angreifenden Energie

und je lebenswichtiger die zugehörige Zellenergie und je zahlreicher deren Verbindungen mit andern Zellenergien, um so verhängnisvoller der Ausgang, um so gefährlicher die Vergiftung. Der Grad einer Vergiftung wird also nicht nur bestimmt durch additive resp. subtractive Einflüsse, sondern sehr wesentlich auch durch constitutive und reconstructive, d. h. durch die Stellung der engagierten Zellenergie in der Zellformel und durch ihre Ersetzbarkeit.

Durch diese Umsetzungen können sich aber die Verhältnisse zu den angreifenden Energiearten so ändern, dass nun auch vorher nicht synergiefähige Componenten auf beiden Seiten zur Wirkung gelangen. Auch muss man für möglich halten, dass durch die Vereinigung der synergiefähigen Energie, die wir in Zukunft Synergeticon nennen und mit Nr I bezeichnen wollen, mit der zugehörigen Energie der Zelle, fortan Antienergie oder Nr II genannt, der Process nicht immer zum Stillstand kommt, sondern zwischen dem Producte beider und derselben Zelle oder anderen ein neuer Synergismus entsteht. Die Producte können entweder in den Zellverband eintreten oder ausgestossen werden. In beiden Fällen wird, wenn alle antienergiefähigen Kräfte gebunden resp. ausgestossen sind, die Zelle solange gegenüber dem Synergeticon immun sein, als sie nicht von neuem antienergiefähige Kräfte in sich aufgenommen hat. Darnach müsste man unterscheiden zwischen einer wahren Immunität ohne Synergismus und einer Widerstandsfähigkeit oder Giftfestigkeit mit Synergismus, mag er noch so schnell und siegreich verlaufen oder sogar wie bei den Nahrungsmitteln die Energiemenge vermehren.

Wenn nun die Zellformel die verlorene Antienergie immer wieder aus der Nährflüssigkeit ersetzt, so wird solange ein ununterbrochener Synergismus stattfinden, als freies Synergeticon vorhanden ist. Die dauernde Attraction der Antienergie wird also, falls das Endproduct wie bei einer Vergiftung keinen biologischen Wert hat, verlorene Arbeit sein und *ceteris paribus* nicht so günstig, als der zeitweise Ausfall der Antienergie aus der Zellformel. Doch dürfte auch dieser Unterschied schwerlich die Begriffe der Erregung und Lähmung, vollständig definieren (s. u.).

Man wird nur sagen können, dass jeder Synergismus wenigstens eine einseitige Kinese schafft. Dagegen wird die Kinese der Zellformel nicht immer direkt von der Intensität eines Synergismus abhängig sein. Diese dauernde Zellkinese wird man sich entstanden und erhalten denken müssen durch dauernde quantitative und qualitative Affinitätsdifferenzen. Sobald also diese durch einen Synergismus vergrössert werden, wird die Kinese der Formel zunehmen, im umgekehrten Falle wird sie abnehmen,

In der ruhenden Zellformel des Samenkornes würden sich alle Affinitätspaare, oder -gruppen, oder -ringe gegenseitig die Waage halten solange bis durch den ersten Synergismus bei der Keimung irgendwo eine Gleichgewichtsstörung entsteht, und so das bis dahin stabile Gleichgewicht der Formel zu einem labilen, fliessenden wird, d. h. die eigentliche Lebensarbeit beginnt. Die gesammte biologische Arbeitskraft der Zelle und des Körpers wird aber durch die Summe der Bewegungen dargestellt, die durch die Affinitätsdifferenzen entstehen können, sei es dass diese Bewegungen durch biologische Maschinen in zweckmässige äussere oder innere Arbeit umgesetzt werden, sei es dass sie constitutive resp. reconstructive Arbeit leisten, sei es dass sie keines von beidem thun, also eine Luxusconsumption darstellen.

Sicher wird aber kein ungewohnter Synergismus ausschliesslich erregend oder lähmend wirken, sondern auch sonst eigenartige Dispositionsänderungen schaffen, die ihn von jedem anderen Synergismus unterscheiden.

Wir wissen nicht, ob die Zelle in gleicher Weise lebenswichtige und -unwichtige Antienergie verausgabt, ob vielleicht zum Schutze der ersteren Energieumsetzungen stattfinden, ob es also eine übergeordnete wahre Lebensenergie giebt, die über alle anderen Zellenergien disponiert und gleichgültig, ob die Zelle ungestört bleibt oder schädigenden Einflüssen aller Art begegnet, doch in ziemlich unabhängiger Weise Lebensdauer und Lebensarbeit bestimmt, oder ob wir einem seelenlosen, schablonenhaften Formelgetriebe gegenüberstehen, das nur durch lang vererbte zweckmässige Einrichtungen im allgemeinen der Gefahr entgeht, über den geringsten Stein des Anstosses zu stolpern. Es scheint so, als ob eine permanente übergeordnete wenig anpassungsfähige Energiegruppe umgeben sei von einem untergeordneten, weniger stabilen, äusserst beziehungs- und umwandlungsfähigen Mantel von Energieen. Man könnte der Lösung der hier berührten Fragen sehr wohl näher kommen durch ein Studium der Abstinenzkurven, der Gewöhnungsbreite und der Vererbung von Giftgewohnheiten (s. u.).

Es wäre denkbar, dass die Zelle im wahren Sinne des Wortes « reizbar » ist, d. h. dass bei Annäherung von Giften durch Entfaltung von Directionskräften entweder ein engerer Zusammenschluss aller Zellenergieen stattfindet und so in vielen Fällen eine Giftempfänglichkeit aufgehoben wird, oder im Gegenteil der Zusammenschluss gelockert und eine Giftempfänglichkeit erhöht wird.

Der Bau der Zellen, die Vorgänge bei der Teilung u. a. m. sprechen

dafür, dass die Zellformel nicht in allen ihren Teilen einen differenten Bau hat, sondern dass wenigstens zeitweise eine symmetrische resp. radiäre Anordnung der Zellenergieen vorhanden ist; dass durch gleichartigen Bau bestimmter Sectoren ein Ersatz bei Läsionen erleichtert ist. Durch diese Annahme liessen sich auch die Gleichgewichtsbeziehungen der Zellen untereinander in den Geweben leichter erklären (s. u.). Wir werden unten auch sehen, dass eine Polymerie der Zellformel das Entstehen von Immunität erschweren würde.

Jedenfalls sehen wir, das jede specifische Widerstandsfähigkeit einer Zelle bedingt sein kann einmal durch einen Mangel angreifbarer, zweitens durch einen Vorrat schützender Eigenschaften.

Wir wollen nun zunächst rein schematisch alle Möglichkeiten einer Giftwirkung und Schutzwirkung aufzählen. Sobald sich das Synergeticon mit der Antienergie vereinigt hat, kann dasselbe in loco dauernd oder vorübergehend verharren; dann haben wir wenigstens für diesen Teil der Antienergie eine dauernde resp. vorübergehende Giftsättigung vor uns, die wir als Immunität 2. Art bezeichnen wollen (s. u.). Ferner kann das Synergeticon allein von dieser Stelle dadurch entfernt werden, dass die Antienergie festere Verbindungen eingeht (Giftfestigkeit 2. Art.). Diese beiden Fälle sind weniger wichtig. Ferner können Synergeticon und Antienergie als Product die betreffende Stelle verlassen und dann entweder ausgestossen werden oder in das Innere der Zelle aufgenommen werden; (in diesem letzteren Falle also würde das Product andern Zellenergieen gegenüber als neues Synergeticon auftreten, es würde eine Intussusception des Productes stattfinden).

Wenn dann die betreffende Antienergie nicht wieder ersetzt wird, so besteht für ihren Anteil dauernde Immunität (1. Art.) Wenn sie dagegen wieder ersetzt wird, so kann durch erneute Zufuhr von Synergeticon und erneute Productbildung allmählich das entstehen, was wir Giftfestigkeit 1. Art nennen wollen. Also noch einmal : Verschwindet die Antienergie dauernd, so entsteht Immunität 1. Art. Wird die Antienergie nach ihrem Verschwinden wieder ersetzt, so kann Giftfestigkeit 1. Art entstehen. Verbleibt das Synergeticon dauernd an Ort und Stelle, so entsteht Immunität 2. Art. Verbleibt es nur vorübergehend an Ort und Stelle, so kann Giftfestigkeit 2. Art. entstanden sein.

Wir wollen der Einfachheit wegen vorläufig nicht alle diese Fälle im einzelnen verfolgen, sondern zunächst nur auf den Unterschied zwischen Immunität 2. Art und der Intussusception des Productes hinweisen; wir wollen bei Betrachtung complexer Vorgänge an den allgemeinen Begriffen

der Alteration, der Gewöhnung u. s. w. festhalten und im speciellen dabei immer in 1. Linie an die Giftfestigkeit 1. Art denken. Weiter unten werden wir dann einige Einschränkungen vornehmen müssen.

Wenn bei Giftfestigkeit 1. Art die Antienergie wieder ersetzt wird, so wird bei Zufuhr neuer Mengen des Synergeticons immer von neuem Antienergie bald aus der Zellformel heraus, bald neue Antienergie hineingezogen werden, sei es nun, dass diese Antienergie in demselben Medium wie das Synergeticon (s. u. Fermente), oder in einem andern an die Zelle anstossenden Medium vorhanden ist, oder durch die Thätigkeit der Zelle selbst gebildet wird. Dann werden aber unter den Verbindungsenergieen der Antienergie diejenigen Energieen, welche die Antienergie immer wieder an das Synergeticon abgeben und von neuem anlagern, allmählich gleichsam aus der übrigen Zellformel heraustreten und eine Mittelstellung einnehmen zwischen Zelle und Synergismus. Diese Energien wollen wir künftig als Paraæquivalente oder Adhäsionsradicale oder Productionsradicale oder als N^r III bezeichnen. Es berechtigt nun sehr vieles zu der Annahme (s. u.), dass durch Stabilisierung dieser Paraæquivalente im wesentlichen das zustande kommt, was wir Giftgewohnheit oder Giftfestigkeit nennen.

Dann würde nämlich ohne Störung der übrigen Zellformel Antienergie oder N^r II sowohl aufgehäuft und festgehalten, als auch abgegeben werden und selbst bei lebhaftem Wechsel von N^r II infolge eines dauernden Synergismus dennoch weder von Seiten der N^r III oder der Zelle ein Verlustconto entstehen, noch die übrige Formel geändert werden, oder doch nicht weiter geändert werden, als sie an der eventuellen Bildung der Antienergie beteiligt ist, als die Antienergie also als Product eines zweiten Synergismus der Zelle entsteht.

Für den Fall aber, dass das Paraæquivalent die verlorene Antienergie direct aus dem umgebenden Medium an sich ziehen kann, eventuell nach Lösung einer schwächeren Bindung derselben, stellt die Stabilisierung der Paraæquivalente den idealen Schluss der Gewöhnung der betreffenden Zelle dar.

Die eventuell zugleich mit der Antienergie aus der Zelle herausgerissenen Zellenergieen (Seitenketten der Antienergie) aber können einerseits für die Zelle einen Verlust bedeuten, andrerseits kann für den Fall, dass sie im weiteren Verlaufe des Synergismus nicht zugleich mit der Antienergie ersetzt werden, dadurch der Synergismus selbst abgekürzt und das zugehörige Verlustconto verringert werden. Diese Zellenergieen sollen künftig als II v. bezeichnet werden.

Besonders zu betonen ist die unendliche Umsatzfähigkeit, die wahre Productionsfähigkeit eines oder zweier oder einer ganzen Reihe hinter einander geschalteter, in ihrer Thätigkeit von einander abhängiger Paraäquivalente. Nehmen wir an, unter normalen Verhältnissen bilde das in einer Intercellularflüssigkeit vorhandene Synergeticon *a* mit der Antienergie α des Paraæquivalents *A* irgend einer Zelle das Product *b*, dieses bilde mit der Antienergie β des Paraæquivalentes *B* derselben Zelle das Product *c*, welches normalerweise bei geringem functionellem Gebrauch an seiner Beziehungsenergie γ haften bleibt. Wird nun durch ein giftiges Synergeticon *x* gerade dieses *c* dauernd engagiert und der Zellformel geraubt, so wird sich einmal die zugehörige Beziehungsenergie in obiger Weise umwandeln müssen und zweitens wird wahrscheinlich auch die Productionsreihe *a, b, c* in rascheren Ablauf kommen. Gleichgültig ist es, ob man sich diese Productionsradicale als einseitig offen vorstellt, oder als Brücke mit 2 offnen Enden oder als fast nach allen Seiten offenes Centrum am Ende einer Kette, oder eines Energiekegels (s. u.) oder ob es sein Gerippe mit dem Thätigkeitszustande ändert, ferner ob ein Radical mehreren Functionen vorstehen kann. Dagegen wird von Bedeutung sein die Frage, ob die Trennung des Radicals vom Product spontan erfolgt, oder durch eine stärkere Affinität eines Teiles zu einer 3. Energie (siehe unten Fermentthätigkeit). Also nochmals :

1° Wahre Immunität 1. Art besteht ohne Synergismus durch Mangel an Synergiefähigkeit und entsteht eventuell nach einem Synergismus durch dauerndes Verschwinden der Antienergie aus der Formel;

2° Die eigentliche Giftgewohnheit oder Giftfestigkeit 1. Art entsteht durch erleichterte Bildung der Antienergie und Stabilisierung des Paraæquivalentes in seiner 3 fachen Eigenschaft *als Productionsradical,* Adhäsionsradical und als Schutz der übrigen Zellformel (s. a. u.).

Bisher betrachteten wir nur den positiven Synergismus. Ein negativer Synergismus würde entstehen, wenn das Synergeticon auf die Antienergie abstossend, vertreibend wirkt. Doch wird auch so in ganz analoger Weise sowohl wahre Immunität als Giftgewohnheit mit Ausschleifung eines Radicals entstehen können. Bei einer Combination von positivem und negativem Synergismus kann es zu einer Substitution des Paraæquivalentes durch das Synergeticon kommen. Zwischen dem doppelten Synergismus und einem einfachen sind natürlich fliessende Uebergänge möglich. Ferner können Synergeticon und Antienergie als mehrfache Factoren auftreten, die dann unter sich in bestimmten Sonderbeziehungen stehen.

Als Besonderheit wollen wir noch einen Diaergismus unterscheiden,

bei welchem ein Synergeticon als Directionsenergie ein Æquivalentpaar der Zelle nur in eine andre Richtungsstellung bringt, die nach Aufhören des Diaergismus der früheren Stellung wieder Platz macht, ohne dass ein Product gebildet worden wäre.

Dieser Diaergismus und der productive Synergismus würden nach dem Gesetze der einfachsten Deutung als die beiden Haupttypen zur Erklärung der meisten Reaktionen der Zelle auf Eingriffe von seiten der Aussenwelt ausreichen. Aus der Leichtigkeit, mit der sich jene Functionstypen bei Beginn des Individuallebens entwickeln, kann man Rückschlüsse ziehen auf präformierte, complicierte Anlagen von Energiegruppen, die nur geringer Veränderungen durch äussere Antriebe bedürfen, um voll functionsfähig zu werden, sodass also z. B. die angeborene eigentliche Giftfestigkeit 1. Art. auf der Vererbung der zugehörigen Productionsradicale oder deren Vorstufen beruhen würde. Gerade dieser Punkt wird bei Beurteilung der ersten Lebensfunctionen speciell derer des Nervensystems fruchtbringender sein, als die Frage, ob ein Vorgang rein reflectorisch oder ob er mit resp. durch Bewusstsein entsteht. Einfache ebenso wie complicierte synergetische Antriebe können sogleich die compliciertesten Leistungen hervorrufen, wenn sie im Körper die zugehörigen maschinellen Einrichtungen präformiert vorfinden.

Die Stabilisierung der Productionsradicale kann man sich also in einfachster Weise so entstehend denken, dass durch den andauernden Synergismus die Paraæquivalente aus dem übrigen Formelgetriebe heraustreten und gleichsam in einer ruhenden Zone zwischen diesem und dem Synergismus sich sammeln und auch in den productionsfreien Intervallen nicht so leicht in der Zellformel wiederaufgehen, da diese bereits nach einem neuen Plane weiterarbeitet, und da ferner die Paraæquivalente als ruhende Pole inzwischen Zeit und Gelegenheit zu chemischer Consolidation und Completierung hatten.

Auch durch neue Synergismen wird die übrige Zellformel in dubio mehr verändert werden, als die bereits fertigen Productionsradicale, die gleichsam die Skelettstücke der Zelle darstellen würden. Diese werden nur je einzeln durch ähnliche oder bezügliche neue Gewöhnungen beeinflusst werden, die übrige Zellformel dagegen immer in toto.

Es würde also in dem anpassungsfähigen Energiemantel der Zelle eine bestimmte Gewöhnungsgrösse vorhanden sein, aus der die neu gebildeten stabilen Gewohnheiten mit einem bestimmten Abzug ausscheiden. Doch kann vielleicht bei fehlendem Gebrauch auch eine Wiederauflösung fertiger Radicale statt finden. Immerhin kann man so

verstehen, dass jede Differenzierung einer Zelle zugleich ein Abnehmen der biologischen Kraft der Hauptformel bedingt, dass insbesondere bei hochstructurierten Zellen Regenerations- und Proliferationsfähigkeit ganz schwinden können.

Aus obigem wird auch klar, dass die Ursache des Todes nach einer acuten Vergiftung nicht notwendig eine andere Disposition der Zelle als solche ist, sondern die Gleichgewichtsstörung, der plötzliche Uebergang von einer Disposition zur andern.

Man hätte demnach zu unterscheiden einmal einen Tod durch acute Alteration, zweitens einen Tod durch Abänderung der Constitution, speciell durch Erschöpfung des Gewöhnungscapitals. Hier wäre von besondrer Bedeutung die Bestimmung der Spannweite von Lebensmöglichkeiten zwischen ganz normaler Functionsfähigkeit und der Grenze zwischen Leben und Tod.

Betrachten wir nun die dauernde Gewöhnung an ein Gift noch genauer im einzelnen. Die Dispositionsänderung wird nicht bereits nach dem 1. Synergismus voll erreicht sein, sondern allmählich eintreten, sie wird nicht nur abhängen vom Giftquerschnitt, sondern in hohem Grade von der Dauer der Einwirkung, vor allem wohl wegen der chemischen Consolidation der Radicale und der Zellformel. Es entsteht die weitere Frage, ob alle Paraæquivalente sich am Aufbau der Productionsradicale beteiligen (s. u.), ob also immer eine qualitativ und quantitativ vollständige Gewöhnung entsteht, oder ob auch nach langen Gewöhnungen infolge zum Teil unverankerter Paraæquivalente die Synergismen noch geringe Zellstörungen verursachen, ob insbesondere das Gewöhnungsmaximum, d. h. die fertige Gewohnheit, die erworbene Eigenschaft, immer auch ein Gewöhnungsoptimum ist.

Wenn wir, vor allem in Rücksicht auf die Pharmakotherapie, den Synergismus mit seinen augenblicklichen Folgen als directe Wirkung und die allmählich eintretende Aenderung der Zellconstitution als indirecte Wirkung bezeichnen, werden wir sagen können, dass beide im ganzen durchaus nichts Gleichartiges und in mancher Beziehung etwas Entgegengesetztes sind, letzteres vor allem insofern, als die directe Wirkung die Antienergie bindet, während die indirecte Wirkung eine vermehrte oder erleichterte Production derselben bedingt. Die directe Wirkung enthält ausser der Umsetzung der Antienergie sämmtliche Alterationen des Zellgleichgewichtes, die zweckmässigen und die unzweckmässigen; die indirecte Wirkung wird gebildet durch einen neuen allmählich progressiv sich aus den zweckmässigen Alterationen weiter entwickelnden und

schliesslich dauernden Gleichgewichtszustand und wird bestimmt durch den jeweiligen Formelunterschied. Beide Wirkungen aber schliessen sich gegenseitig in hohem Grade aus, sodass in demselben Masse, als die indirecte Wirkung steigt, die Alteration der directen sinkt. Beide Wirkungen haben ein Nachstadium, die directe das der Realteration, die indirecte das Stadium einer mehr weniger vollständigen Reconstitution. Jenes bedeutet die Rückkehr von einer Zellstörung zu einem Zellgleichgewicht; dieses die Rückkehr von einem erworbenen Zellgleichgewicht zu einem früheren. Die Curve der directen Wirkung steigt rasch und fällt ebenso, so oft als das Gift gereicht wird; durch genügende Verkürzung der Zwischenzeiten entsteht durch Superposition eine Summation der Wirkungen. Die Curve der indirecten Wirkung steigt allmählich und fällt vielleicht auch allmählich. Wenn nun die Erscheinungen, die Symptome beider Wirkungen nicht völlig bekannt sind, so wird bei dauernder täglicher Giftgabe jenes verschwommene Bild entstehen, das wir als chronische Vergiftung bezeichnen. Daher ist es für eine genaue Untersuchung notwendig, die Vorgänge objectiv mehr zu zerlegen, z. B. so, dass man fortlaufend eine bestimmte Menge Gift täglich *n* Tage lang giebt, dann z. B. 4 *n* Tage pausiert, und nun von neuem Serie und Intervall auf einander folgen lässt. Dann wird es möglich sein, den grössten Teil der Energiewechselkurven und -gleichungen zu erhalten, da im Intervall nach Abklingen der directen Wirkung bald nur die von Serie zu Serie zunehmende indirecte Wirkung zu Tage tritt. Man könnte die wichtigsten Untersuchungen an demselben Tiere, die übrigen an möglichst gleichen Tieren machen. Man würde in wichtigen Fällen keine diagnostische Methode unversucht lassen dürfen und auch Arbeitsleistungen prüfen müssen. Vor allem aber gewöhne man die Tiere erst vorher genügend lange nicht nur an ein gleiches Kostmass, sondern auch an alle andern Versuchsbedingungen, stelle also vorher einen völligen Gleichgewichtszustand her. Man sehe auch, ob man der Antienergie oder der stabileren Paraæquivalente habhaft werden kann. Dann ändre man die Giftmengen, die Grösse *n* und die Tierart oder Pflanzenart. Durch genaue Beurteilung und Differenzierung der verschiedenen Energiewechselkurven könnte man die Curven der directen und indirecten Wirkung erhalten und unter obigen Vorbehalten als etwas Entgegengesetztes einzeichnen. Man könnte den Gesammtenergieverlust und seine einzelnen Teile finden und bestimmen, wieviel die 1. Serie an Energie kostet und wie dieser Wert bei den folgenden Serien abnimmt. Man wird finden, dass der lebende Körper in den letzten Intervallen teurer arbeitet, als vor Beginn der Vergiftung, dass

aber z. B. in den letzten 5 Serien und Intervallen zusammen weniger Energie verbraucht wird, als in den 5 ersten Serien und Intervallen, dass also die Umgewöhnung etwas Zweckmässiges war. Doch vergesse man nicht, dass auch alte wichtige Eigenschaften, wie Regenerations- und Proliferationsfähigkeit u. s. w. geschwunden sein können. Besonders genau würde man aber nach Aussetzen der Serien die Abstinenzkurven studieren müssen. Werden sich in den ersten giftfreien Serienzeiten manifeste oder latente Aenderungen nachweisen lassen? Dauerte die Gewöhnung sehr lange, so werden allmählich abklingende serienweise Energiewechselschwankungen wahrscheinlich sein. Sieht man doch, dass selbst Pflanzen altgewohnte tageszeitliche Schwankungen auch nach Wegfall der äusseren Ursachen wochenlang und jahreszeitliche Schwankungen ebenso durch Generationen beibehalten. Wird völlige Naturheilung eintreten und wann? Werden neue Giftdosen in den Serienzeiten anders wirken, als in den Intervallzeiten? Gerade die Abstinenzkurven werden sowohl den allgemeinen Biologen, als auch den speciellsten Therapeuten interessieren. Auf wielange wird unsere Energieformel ein Beharrungsvermögen auch für Schwankungen ihrer Thätigkeit behalten.

Rebus in arduis praecipue chemicis cellula cognoscetur.

Lehrreich wäre noch folgender Versuch : Man gebe z. B. von 10 möglichst gleichen Tieren dem 1.1000 Tage lang je *a* Gift, dem 10. Tiere ebensolange nur jeden 10. Tag 10 *a* Gift und behandle das 2.—8. Tier in entsprechenden Uebergängen. Man vergleiche die Endresultate und sehe vor allem, ob beim 10. Tier am 1010. Tage manifeste oder latente Erscheinungen auftreten, ob insbesondere eine Giftdosis am 1010. Tage anders wirkt, als am 1008 oder 1009. Um eine eventuelle Wahlfähigkeit der Zelle zu prüfen, könnte man viele Gifte zu gleicher Zeit oder in Gruppen geben und sehen, auf welche von ihnen dann Gewöhnung eintritt.

Man untersuche hier durch successive Variationen besonders genau, ob man Ausnahmen von dem Gesetz der synergetischen Gleichgewichtstendenz findet, oder ob die Gifte sich gegenseitig hindern, oder ob ein eingeleiteter Synergismus für einen zweiten die Bedingungen ändert. Man könnte vielleicht ferner durch Versuche am einzelnen Tier und an Tierreihen prüfen einmal die Dispositionsfähigkeit der Zelle bei vielen successiven Gewöhnungen und darauf achten, ob durch eine neue Gewöhnung alte angeborene oder erworbene Gewohnheiten unterbrochen, oder abgekürzt oder vernichtet werden, und so die Breite der Gewöhnungsfähigkeit bestimmen. Man würde gerade diese Versuche über Jahre aus-

dehnen müssen um eventuell einen Unterschied in der Regenerationsfähigkeit nach physiologischen Reizen, in der Lebensdauer und in der Proliferationsfähigkeit zu finden. Endlich könnte man die Nachkommen auf Vererbung erworbener Eigenschaften prüfen und Gleichgewöhnte mit Gleich-, Entgegengesetzt-, Anders-, und Ungewöhnten copulieren. Besonders wäre wichtig zu wissen, ob man durch sehr feine Verteilung des Giftes und bei passender Application sich allmählich ohne hervortreten des Synergismus in eine Gewohnheit hineinschleichen kann, indem man z. B. von 2 gleichen Tieren einem täglich 50 mal $^1/_{50}$ x Gift dauernd giebt, dem andern täglich 1 mal 1 x Gift. Bei sehr feiner Giftverteilung würden alle unzweckmässigen Alterationen sehr eingeschränkt werden. Doch werden dabei vielleicht nicht alle Antienergieen der Zelle engagiert (s. u.). Ferner dürfte so der Fall einer vorübergehenden oder dauernden Immunität schwerer eintreten, d. h. der Fall eines vorübergehenden oder dauernden Verschwindens der Antienergieen sammt ihren Paraæquivalenten aus der Zellformel.

Man könnte vielleicht ferner sehen, ob es bestimmte zweckmässige Compromisseinstellungen entsprechend ruckweisen Formeländerungen giebt die sich bei allmählieh steigenden Giftmengen durch Emporschnellen der Curven und bei fallenden Dosen umgekehrt äussern würden. Endlich könnte man untersuchen, ob sich die Zelle resp. der Körper durch immer neue Gewöhnungsexcursionen an Aenderungen ihrer Disposition gewöhnen, sodass die einzelnen Gewohnheiten leichter und schneller eintreten und abklingen. Diese Versuchsanordnungen könnte man noch beliebig abändern und man könnte wohl alle wichtigen in einen grossen Massenversuch zusammenziehen. Besonders instructiv wären in den verschiedensten Stadien gegebene höhere Giftdosen, eventuell an einzelnen Controlltieren einer ganzen Reihe.

Periodicitäten im vielzelligen Körper müsste man bezüglich ihrer Localisation und Einheitlichkeit immer mit grosser Vorsicht beurteilen, weil z. B. eine continuirliche Thätigkeit eines Organes bei einem zweiten durch Summation eine plötzliche Reaction auslösen kann und weil ferner nervöse Einflüsse schwer auszuschliessen sind. Deshalb lassen eine erschöpfende und eindeutige Erklärung eigentlich nur eventuelle Periodicitäten der einzelligen Organismen zu. Vielleicht gelänge es hier nach langen Gewöhnungen an Serien resp. alternierende Serien so zu sagen periodische resp. circuläre Zellpsychosen zu erzielen und im besondern durch geeignete regelmässige Verknüpfung von Synergismen *bei* der Gewöhnung und getrenntes Anschlagen einzelner Synergismen *nach* derselben festzu-

stellen, in wie weit die Zelle gewohnten Associationen unterworfen ist, und in wie weit sie Unterschiede nach Ort, Zeit, Zahl, chemischer Verwandtschaft (Isomerie) Temperaturgrad, optischer Wellenlänge u. s. w. zu machen imstande ist (s. u.).

Nach der Art des obigen Serienversuches könnte man zerlegen und beobachten einmal das scheinbar reactionslose Vorstadium, das sogenannte Latenzstadium bei Toxinvergiftungen, ferner den Einfluss verschiedener dauernder oder wechselnder Arten von Muskelarbeit, Geistesarbeit, Belichtung, Temperatur, Körperlage und-bewegung, von mechanischer Erschütterung (wichtig für traumatische Neurose) und electrischer Einwirkung, von Bädern, hydropathischen Proceduren u. s. w., um auch hierbei das Mass der Gewöhnungsfähigkeit nach allen Seiten zu bestimmen.

Ein genaues Studium der biochemischen und biophysikalischen Gewöhnungsvorgänge würde vielleicht später einmal die meisten medicinischen Neben- und Unterströmungen zum Verschwinden bringen können. Vielleicht könnte die auf allen Gebieten des Lebens geschätzte allmählich eintretende Gewöhnungsreaction künftig auch in der Pharmakotherapie ausgedehnte Anwendung finden. Verf. glaubt bei einer Reihe von Medicamenten (z. B. bei Opium) eine ganz allmählich eintretende, bald mehr, bald weniger ausgeprägte « Umkehr der Reaction » d. h. eine der directen Wirkung bis zu einem gewissen Grade gegensätzliche indirecte Wirkung beobachtet zu haben.

Trotzdem würden die Mittel directer Wirkung einen sehr hohen Wert behalten; ferner würde man nicht jedes functionell antagonistische Mittel als wirksam und geeignet finden, geschweige denn, dass man symptomatisch entgegengesetzte wahllos herbeizieht.

Diese ganze Auffassung könnte so fremdartig erscheinen, dass eine eingehendere Ueberlegung sicher erwünscht ist. Wir wollen zunächst ausgehen vom Begriff der chemisch-physikalischen Maschine, ohne Anpassungsfähigkeit, aber sonst von biologischer Art, also zusammengesetzt aus einer Unzahl von Partialmaschinen, die nach den Gesetzen des Syn- und Diaergismus mit einander functionieren. Es sind dann eine Unzahl von quantitativen und qualitativen Störungen in einer oder vielen Partialmaschinen möglich, die durch ebensoviele passende, in geeigneter Menge und am rechten Ort zugeführte Mittel directer Wirkung geheilt werden könnten.

Durch Hinzutreten der Anpassungsfähigkeit der den Partialmaschinen übergeordneten Hauptformeln, aus welchen sich jene zu irgend einer Zeit entwickelt haben und welche wohl auch später zu ihnen in einer

Energiewechselbeziehung stehen, so dass die einzelne Partialmaschine bei functionellem Gebrauch Energie von ihrer Hauptformel erhält und umgekehrt bei Nichtgebrauch wenigstens allmählich Energie an die Hauptformel zurückgiebt, werden nun die Verhältnisse nach allen Seiten andere. Jede krankhafte Störung einer Partialmaschine trotz normalen Gebrauches kann nur auf einer Störung der Hauptformel beruhen. Diese aber kann einmal eintreten infolge abnormaler Zufuhr und zweitens infolge abnormaler Constitution der Formel. Im vielzelligen Körper aber kann eine abnormale Zufuhr für eine Zelle oder ein Organ sowohl durch abnormale Gesammtzufuhr als auch durch abnormale Constitution und Function andrer Zellen und Organe entstehen. Daraus folgt, dass alle bei dauernd normaler Zufuhr und dauernd normalem Gebrauch einer Partialmaschine, einer Zelle, eines Organes und eines Organismus auftretenden Störungen auf einer krankhaften Constitution jener anpassungsfähigen Hauptformeln beruhen. Ein ideales Heilmittel kann also nur durch constitutionelle Aenderungen derselben wirksam sein. Dagegen ist ein Teil der symptomatischen Heilmittel durch Zufuhr von solchen Energiegruppen wirksam, die infolge abnormaler Constitution bestimmter Zellen des Organismus in diesem selbst nicht gebildet werden können. Dieser Teil der symptomatischen Heilmittel wirkt also organtherapeutisch, d. h. durch Ersatz von Organfunctionen und kann deshalb das Leiden selbst nie heilen. (Die andern symptomatischen Heilmittel wirken entweder durch Umsetzung von Giften, die durch krankhafte Zellthätigkeit entstehen — ein Gegenstück zum vorigen Falle, — oder durch Ausschaltung abnormaler resp. Steigerung normaler Organfunctionen.)

Die constitutionellen Aenderungen der Hauptformeln durch ideale Medicamente sind aber nur möglich auf dem Wege eines einmaligen oder eines dauernden Synergismus. Falls ein einmaliger genügt (siehe oben erworbene Immunität 1. und 2. Art), so wird einerseits doch der erstrebte normale Gleichgewichtszustand mit der normalen Function nicht sogleich eintreten und andrerseits jeder weitere Synergismus überflüssig und schädlich oder unmöglich sein. Bei dauerndem Synergismus wird die gewünschte Wirkung ebenfalls allmählich eintreten und dann ebenso zunehmen, ein Optimum erreichen, darüber hinaus aber nicht wieder abnehmen, sondern in gleichem Sinne weiter gehen. Folglich sind bei den constitutionellen Krankheiten weder Mittel mit augenblicklich günstiger, noch solche mit abnehmender oder gleichbleibender Wirkung ideale Heilmittel. Jede Therapie würde übrigens im vielzelligen Körper eine strenge Localisation der Zufuhr notwendig machen, damit nicht durch Synergismen

mit andern Zellen und Organen schädliche conträre Seitenwellen entstehen.

Jene idealste Therapie wird aber durchaus nicht immer nötig sein. Nach dem heute allgemein anerkannten Satze, dass jede Zunahme des Gebrauches einer Function eine Zunahme der Function selbst zur Folge hat, würde es genügen, die zu schwachen Functionen durch geeignete Synergismen zu üben, die zu starken durch Ausschaltung abzuschwächen, die qualitativ abnormalen umzugewöhnen, um eine Heilung zu erzielen, selbst wenn dieselbe nicht immer von unbegrenzter Dauer wäre, also später eine neue Gewöhnung notwendig machte. Die Mittel zu dieser Beeinflussung der Function könnte man aber vielleicht manchmal auffinden durch jene erwähnte teilweise Gegensätzlichkeit der Alterationen und der aus ihnen hervorgehenden Gleichgewichtszustände. Bei dieser Umgewöhnungstherapie wird man aber Enttäuschungen immer da erleben, wo die Gültigkeit jenes an und für sich rätselhaften, nach obigen Auffassungen aber erklärlichen Satzes von der Functionszunahme durch die Function aufhört, d. h. wo das Anpassungscapital erschöpft ist. Die Ausdehnungsfähigkeit dieser Art von Therapie wird vor allem abhängen von der Grösse jenes Capitals und auch von seiner Beschaffenheit, d. h. von der Entscheidung der Frage, ob das ganze Capital (sit venia simili) in gleicher Weise in jeder Münzsorte verausgabt wird, oder ob es für bestimmte Sorten einseitig erschöpft, in andern Sorten aber noch zahlungsfähig sein kann; ob durch äussre Eingriffe die einzelnen Sorten des Capitals umgewechselt werden können; ob endlich fest angelegte Aussenstände wieder eingezogen werden können. Bei vollständiger resp. einseitiger Erschöpfung des Capitals bleibt aber nur jene ebenso ideale wie schwierige Therapie der Ergänzung resp. Aenderung der Hauptformel übrig, die gleichwohl nicht von denen als unmöglich zurückgewiesen werden dürfte, die die Entstehung des Lebens im Reagenzglase noch für möglich halten.

Endlich wollen wir noch die Fragen aufwerfen, ob es nicht eine Gewöhnung der Gewöhnungsfähigkeit geben könnte, resp, ob diese Gewöhnung sogar notwendig ist; ob das Anpassungscapital der Zelle resp. des Körpers durch Unthätigkeit einseitig oder allseitig seine Umsatzfähigkeit verliert, ob es aus Wechseln besteht, die immer wieder von Zeit zu Zeit eingelöst und umgesetzt werden müssen, um nicht zu verfallen; ob man endlich den Wechsler von der Kasse unterscheiden kann, oder beide Factoren untrennbar vereinigt sind.

Von den zu Bauzwecken verwandten Nahrungsmitteln dürfte der grösste Teil vor seinem definitiven Eintritt in die Zellformeln umgesetzt

werden und würde daher seine besonderen Umsatzradicale haben. Es erheben sich nun die Fragen, ein wie grosser Teil des Anpassungscapitals in Ernährungsradicalen angelegt ist, und ob dieselben für Neubildung von Productionsradicalen jeder Art geeigneter sind, als andre Functionsradicale. Endlich wäre es möglich, dass ausser Function gesetzte Ernährungs- oder Giftumsatzradicale, eventuell nach Abänderungen, die Zellformel selbst angreifen und so den Infectionskrankheiten ähnliche Erscheinungen hervorrufen.

Man hat in der letzten Zeit einen principiellen Unterschied machen wollen zwischen den greifbaren Antitoxinbildungen bei Toxinvergiftungen und bei Infectionskrankheiten und zwischen den anderen Vergiftungen ohne fassbare Antitoxinbildung. Dass nun die Antienergie stets ein stabiler chemischer Körper ist, das ist weder theoretisch noch practisch notwendig. Es kann die Antienergie dargestellt sein durch einen labilen Energiecomplex, an dessen Zusammenstellung sich verschiedene Energiearten beteiligen können. Dauerhaft, stabil und specifisch wird aber die Antienergie dann sein müssen, wenn sich die einzelne Zelle des Organismus nicht selbst schützen kann, wenn also im Körper eine Ueberproduction von Antienergie in bestimmten Organen stattfindet und von da eine Ausfuhr nach den Organen erfolgt, die selbst gar keine oder nicht genügend Antienergie bilden können, oder nur solche producieren, die kein dauerndes Product mit dem Synergeticon zu bilden imstande ist (siehe unten: Productionsradical als Synergeticon). Das Stabile, eine feste Gewohnheit sichernde sind eben die Paraäquivalente. Es kann mithin bei Toxinvergiftungen und Infectionen der Angriff auf den Organismus ausgeführt werden durch die Toxine und durch deren Bildungsradicale, auch durch Vorstufen beider und durch ein Gemisch beider. Dem entsprechend wird die Abwehr verschiedene Formen annehmen können. Entweder die Toxine kommen in Synergismus mit Zellenergien, erfahren also Bindung mit Antitoxinen und veranlassen eventuell, d. h. bei Entwicklung von Giftfestigkeit 1. Art, deren gesteigerte Production, bis sie völlig umgesetzt sind, und darüber hinaus, oder bewirken nach anfänglichem Synergismus eine vorübergehende oder dauernde Zellimmunität. Oder die angreifenden Productionsradicale entfalten in den Körperflüssigkeiten eine echte Fermentthätigkeit oder kommen mit den Körperzellen selbst in Synergismus, werden also diesen gegenüber zum Synergeticon, sodass sie von den Zellen dauernd Antienergie losreissen, danach aber dieser gegenüber als Productionsradical auftreten, also eine Vereinigung der Antienergie mit einem zugehörigen Synergeticon bewirken, sodass also ein angreifendes

Radical der Zelle unendlich viel Antienergie rauben kann, falls dieselbe immer wieder ergänzt wird, also keine Immunität der Zelle entsteht.

Wenn aber die angreifenden Radicale zu einem grossen Teile der Zellenergien Affinität haben, und die Einwirkung in schnellem Wechsel erfolgt, sodass ein Ersatz unmöglich ist, so können sie die Zelle auflösen, zum Lysin der Zelle werden. Die Zelle kann dann entweder nur die Antienergie oder auch das Synergeticon liefern; im ersteren Falle muss dann das Synergeticon von aussen (als Complement) hinzutreten.

In all diesen Fällen müssen die angreifenden Radicale aufgelöst oder durch dauernden Schluss unschädlich gemacht werden (s. u.). Diesen Fällen wird aber sowohl ein Zerfall von Bacterienzellen, als auch eine Production von Productionsradicalen durch die Bacterien zugrunde liegen können.

Diese bisher geschilderten Vorgänge würden sich bei Infectionen im Organismus ausserhalb der Bacterienzellen abspielen. Nun können aber auch Energieen des Organismus mit den Bacterienzellen in vorübergehenden oder dauernden Synergismus geraten, und dadurch die Bacterienzellformel alterieren, functionsunfähig machen und teilweise oder ganz auflösen und auch dabei kann der Angriff durch die Radicale direct erfolgen. Durch diese Trennung in Körperzellsynergismen und Bacterienzellsynergismen würde der neuerdings gefundene Unterschied zwischen Bacterienimmunität und Giftempfindlichkeit bis zu einem gewissen Grade erklärt werden können. Es käme danach vor allem darauf an, ob diese oder jene Synergismen allein vorhanden sind, resp. welcher Vorgang von beiden den andern dauernd oder zeitweise überwiegt. Dadurch nun aber, dass man die Körperzellen vorher an die Bacteriengifte gewöhnt, kann ihnen der Sieg über die Bacterienzellen zufallen.

Da vielleicht manche Toxine den lebenden Bacterienkörper niemals verlassen oder nur im Körper bestimmter Tiere (wegen fehlender resp. vorhandener Affinität zum Blute und den Geweben), so wird auch die Wirkung von Bacteriengiftlösungen eine andre sein, als die der lebenden Bacterien, und eben wegen der Differenzen in der Zusammensetzung des Blutes und der Gewebe bei den verschiedenen Tieren wird auch die Wirkung der Bacterien bei jeder Tierart eine andre sein. Diese zunächst nicht gegensätzlichen, sondern nur quantitativen Unterschiede der giftigen Energieausfuhr der Bacterien werden aber in praxi dadurch zu entscheidenden Gegensätzen werden können, dass im umgekehrten Verhältnis die Bacterienzellsynergismen die Oberhand gewinnen oder zurücktreten können. Im Falle grosser Giftempfindlichkeit bei Bacterien-

immunität werden die Gifte garnicht den Bacterienkörper verlassen und die Bacterien inzwischen selbst durch Synergismen angegriffen werden; dagegen werden bei geringer Giftempfindlichkeit und fehlender Bacterienimmunität entweder überhaupt keine Gifte von den Bacterien produciert werden, oder zwar Gifte produciert, aber bereits vom Blute des Tierkörpers umgesetzt werden, also keine Reactionen veranlassen, andrerseits aber die Bacterienzellsynergismen zurücktreten oder fehlen. Es erscheint wahrscheinlich, dass diese beiden Möglichkeiten als Gegensätze hervortreten, da von den andern Möglichkeiten die Combination von geringer Giftempfindlichkeit und Bacterienimmunität sich natürlich der Beobachtung entzieht und die Combination von grosser Giftempfindlichkeit und fehlender Bacterienimmunität den sehr verbreiteten Bacterien gegenüber wegen der Auslese unter den Organismen fehlt resp. durch die Bildung von schützenden Antienergien bald verändert wird.

Man sieht aber auch, dass im allgemeinen gerade die Synergiefähigkeit des einen Teiles geeignet ist, die eventuell dem Gegner selbst schädliche Ansammlung seiner giftigen Producte zu verhindern, ja sogar die Giftproduction und damit vielleicht die Vitalität anzuregen; dass also auch in dieser Hinsicht ein lebender Nährboden für den Parasiten seine besonderen Vorteile hat. Dasselbe gilt für die von den Parasiten losgelösten Productionsradicale. Auch sie werden im lebenden Körper andre Bedingungen finden, als im Reagenzglas, wo einmal wegen etwaigen Fehlens eines der Factoren des Productes und zweitens wegen Ansammlung des Productes die Production zum Stillstand kommen kann.

Man kann nach alledem die verschiedenen Methoden der sogenannten passiven Heilung und der prophylactischen Immunisierung bestimmen und verstehen, dass bald gleiche Multipla von « Toxin » und « Antitoxin » sich neutralisieren, bald nicht; dass man bald plötzliche, stürmische Reaktionen, bald ein allmähliches Anschwellen derselben beobachtet. Doch wird man zur Erklärung aller Unterschiede auch specifische Aenderungen der Radicale und ihrer Functionen im eignen oder fremden Organismus herbeiziehen müssen (vergl. den Uebergang der Toxine in Toxoide).

Aufwerfen könnte man noch die Frage, ob nicht alle Giftfestigkeiten entweder nur auf dem Wege der Ausschleifung von Radicalen, oder nur durch Bildung von Immunität entstehen könnten. Doch ist eben beides nicht nur möglich, sondern kommt auch thatsächlich vor. Wer eine angeborene Immunität zugiebt wird eine erworbene im Hinblick auf somatische und psychische Erscheinungen nicht leugnen können. Und

andrerseits wird man angesichts der normalen biologischen Productionsvorgänge auch die Giftumsetzungen in ähnlicher Weise erklären können. Ueber die Verteilung beider Möglichkeiten in einem einzelnen Falle von entstehender oder bestehender Giftfestigkeit wird man aus dem Verlauf der Curven Aufschluss erhalten (siehe oben und weiter unten).

Begegnen muss man auch dem Einwande, dass alle gewohnten Productionsvorgänge nicht durch besondre feste Radicale, sondern durch eine geheimnisvolle Thätigkeit der ganzen Zellformel entstehen. Erstens sieht man beim Verfolgen einer einzelnen Gewöhnung, dass die Zellformeln anfangs alteriert werden, später trotz schnellerer Function nicht mehr, dass also mit dem Wachsen der Function die Beteiligung der Zellformel selbst sehr wahrscheinlich geringer wird. Ferner sieht man, dass in vielen Fällen mit plötzlicher Steigerung der Giftdosen nun wiederum von neuem Zellalterationen auftreten, was sich nicht gut mit der Annahme verträgt, dass bis dahin bereits die ganze Zellformel die Production geleistet hat. Ferner sieht man, das normale und abnormale festgewohnte Productionsvorgänge sich dauernd gleich bleiben können, auch wenn durch andersartige Synergismen die Zellformeln gestört werden, dass speciell bei Schädigungen aller Art die Hauptformeln und die Neubildungen von Functionen mehr leiden, als die festen Functionen. Ferner sieht man speciell bei Betrachtung psychischer Productionsvorgänge, dass neue Functionen die alten nicht ohne weiteres ändern, sondern nur, wenn sie zu ihnen in specifischer Beziehung stehen, was unverständlich wäre, wenn die alten Functionen stets von der ganzen Zellformel geleistet würden. Es wäre doch auch äusserst ungeeignet und fast unmöglich, dass dieselbe Formel im ganzen zugleich alte Functionen erhält und neue erwirbt. Man würde daher, wenn man der Annahme fester Productionsradicale ausweichen wollte, umgekehrt zu der unmöglichen Annahme gedrängt, dass zwar alle festen Functionen von der ganzen Formel geleistet werden, dagegen die Alterationen und Neugewöhnungen an einzelnen isolierten Energiegruppen angreifen. Auch wird man angesichts der Thatsache, dass die Chemie einen grossen Teil der organischen Synthese bewirkt, sagen können, das auch in vivo die Productionen nicht so völlig untrennbar mit dem eigentlichen Lebensprincip werden verbunden sein.

Endlich hat man nun aus lebenden Zellen und Zellderivaten bereits eine grosse Anzahl von eigenartigen Productionsradicalen kennen gelernt in Gestalt der Fermente.

Die zwischen 2 chemischen Körpern, (Nr I und II), bestehende

Affinität kann durch Hinzutreten eines dritten Körpers, (Nr III.) möglicherweise entweder unverändert bleiben, oder geringer werden, oder auch grösser werden. Diese letztere Möglichkeit einer erleichterten Verbindung zwischen 2 Körpern durch Contact mit einem dritten könnte man sich entstehend denken durch Lockerung der einzelnen Componenten des Moleküls des einen oder beider chemischer Körper durch den dritten. Danach würde man in der echten Fermentthätigkeit a priori nichts so sehr Rätselhaftes vor sich haben, wenn man nur die Annahme einer vorübergehenden Bindung von Nr III. an Nr II., oder Nr I. und II. macht. Dann hätte man sich den Vorgang in seiner einfachsten Form folgendermassen zu denken. Zwischen den Molekülen der chemischen Körper Nr I und II besteht eine bestimmte Affinitätsgrösse, welche wohl zur Erhaltung einer dauernden Verbindung zwischen I und II ausreichen würde, aber zur Herbeiführung derselben, d. h. zur Sprengung der Moleküle von I und II nicht genügt. Durch Bindung des Moleküls von Nr II, der Antienergie an ein zugehöriges Productionsradical (Nr III) aber werden nun die Componenten des Moleküls von II so gelockert oder umgelagert und die Beziehungen der Componenten zu einander und zum Synergeticon (Nr I) so verändert, dass nun auch eine Bindung von Nr II an Nr I entstehen kann. Sobald nun die ganze Kette I—II—III wegen der negativen Affinität von I zu III nicht möglich ist, und nun die Affinität der Componenten von II zu einander plus der Affinität derselben zum Paraæquivalent (Nr III) geringer ist, als die Affinität der Componenten von II zu einander plus der Affinität derselben zum Synergeticon (Nr I), und auch jede andre Fragmentierung wegen grösseren Widerstandes ausgeschlossen ist, so wird die Bindung von I an II bestehen bleiben und beide werden sich von III trennen. Dann aber kann von neuem sich III mit II vereinigen, I von neuem II entführen und so fort, bis alle Moleküle von II in der Combination I + II aufgegangen sind. Nun ist durch Untersuchungen über die Natur der Fermente die Affinität zwischen II und III nachgewiesen, ferner bei den hydrolytischen Fermenten die fehlende Affinität und der zersetzende Einfluss von I auf III. Ferner ist sicher, dass die Bindung von II an III eine intermittierende sein muss und dass am Ende ein Product aus I und II entsteht, während vorher dazu keine ausreichende Affinität vorhanden war, aber doch wenigstens eine gewisse Affinität in der Löslichkeit von II in I sich zeigte. Es können nun alle 3 Factoren in der Mehrzahl auftreten, die Fragmentierung der ganzen Kette I—II—III kann an verschiedenen Stellen, und an mehr als einer Stelle erfolgen und das Product kann in grössere oder kleinere, gleiche oder ungleiche Energie-

complexe übergehen. — Wir sehen also, dass wir verschiedene Arten von Productionsradicalen unterscheiden müssen :

1). einfache Radicale, welche lediglich die Antienergie solange festhalten, bis das Synergeticon sie raubt, wobei dieses die Fähigkeit hat, sich auch direct mit der Antienergie zu vereinigen, sodass also das Radical nur dazu dient, die Antienergie ohne Störung der Zellformel festzuhalten und abzugeben und so an Ort und Stelle das Product entstehen zu lassen oder vielleicht auch die Bildungszeit des Productes abzukürzen. Diese Art von Radicalen könnte im Organismus dann Anwendung finden, wenn die Productionszelle an 2 verschiedene Körperflüssigkeiten angrenzt und die Antienergie in der einen, das Synergeticon in der andern Flüssigkeit vorhanden ist, oder wenn in ein und derselben an die Zelle angrenzenden Flüssigkeit im Wechsel bald Antienergie, bald Synergeticon vorkommt, oder wenn der eine Teil des Productes an Ort und Stelle selbst durch anderweitige productive Thätigkeit gebildet wird und der andere Teil in der angrenzenden Flüssigkeit vorkommt.

Dagegen ist diese erste Art von Radicalen unbrauchbar für den Fall, dass beide Factoren des Productes, sowohl Antienergie als Synergeticon, in derselben an die Zelle angrenzenden Flüssigkeit vorkommen, weil dann die Forderung nicht erfüllt ist, dass das Product nur an Ort und Stelle entsteht, also die Zelle einen specifischen Stoffwechsel hat, und dass in den Körperflüssigkeiten, speciell im Blute, unzweckmässige und unbegrenzte Umsetzungen vermieden werden. In diesem Falle genügt den Anforderungen nur die 2. Sorte von Radicalen, die echten Fermente, mit ihrer oben geschilderten Wirksamkeit. Möglich ist auch, dass ein Radical den einen Factor des Productes aufschliesst, und ein andres Radical den andern. Doch genügt für physiologische Zwecke der einfache Fall, dass nur ein Factor, die Antienergie, aufgeschlossen wird. Es würde also der in der leblosen Chemie ziemlich allgemein gültige Satz : « Corpora non agunt, nisi fluida », für die Erklärung der biologischen Productionsthätigkeit nicht ausreichend sein, und es würde daher wenigstens für gewohnte Productionen in dem obigen Falle als Satz aufgestellt werden können : « Corpora non agunt, nisi ad fermentum adjuncta ».

Man wird aber nicht fehl gehen, wenn man den Einfluss der Lösungsmittel mit dem der Fermente in nahe Beziehung bringt. Denken wir uns ein völlig isoliertes Molekül, dargestellt durch eine Anzahl von Energieteilchen, die in der Anordnung einer kleinen Kugelschale durch eine bestimmte Summe von Affinitäten mit einander verbunden sind. Bei einer Lösung desselben, die nur möglich erscheint, wenn eine gewisse Affinität

resp. Adhäsion zum Lösungsmittel besteht, wird durch die Moleküle des Lösungsmittels nach allen Seiten ein Zug an den Energieteilchen der Kugelschale nach aussen erfolgen, der gleichmässig sein wird, wenn alle Teilchen gleiche Affinität zum Lösungsmittel besitzen und ungleichmässig im andern Falle. In beiden Fällen kann nun, wenn der Zug genügend stark ist, das Molekül gesprengt werden, natürlich aber viel leichter bei ungleichmässigem Zuge. Anders wiederum werden die Verhältnisse an der Wand eines Gefässes mit einer Lösung jener Moleküle, wo ganz besondere Beziehungen zwischen gelösten Molekülen und den Molekülen der Gefässwand in ähnlicher Weise entstehen können und durch einseitigen Zug eine isolierte Dissociation von gelösten Molekülen stattfinden kann. Ganz ähnlich, nur wirksamer und specifischer, wird sich der Einfluss der Fermente gestalten. Sie werden nicht immer die ganze Arbeit der Dissociation leisten, aber gerade durch einseitigen Zug die vielleicht ohnehin durch das Lösungsmittel gelockerten Energieteilchen der Antienergie zur völligen Trennung, oder teilweisen Aufrollung oder Umlagerung bringen und so dem Synergeticon günstige Angriffspuncte schaffen. Zum Vergleich denke man an die Thatsache, dass sich ein Ei kaum durch gleichmässigen Druck, äusserst leicht aber durch ungleichmässigen zerdrücken lässt. Die Wirkung der Fermente wird eine polare sein und vor allem in der Schaffung von Differenzen der in den verschiedenen Richtungen auf das Molekül der Antienergie wirkenden Zugkräfte bestehen. Damit stimmt auch überein, dass (nach Nasse) die fördernden und hemmenden Einflüsse sich bis zum arithmetischen Mittel gegenseitig aufheben und dass ein Teil der Fermentprocesse durch erhebliche chemische Aenderungen des flüssigen Mediums, z. B. durch starken Säurezusatz, ersetzt werden kann.

Die Wirkung der Fermente beruht auf dem Umstande, dass das Verhältnis der Summe der Affinitäten je aller zusammengehöriger Molekülcomponenten des früheren Dauerzustandes zu der Summe der Affinitäten der Molekülcomponenten des entstehenden Dauerzustandes, d. h. des Productes, nicht allein entscheidend ist, sondern dass es auch auf die für den Umsatz notwendige Energiemenge ankommt, und diese Umsatzenergie kann so gross sein, dass eine directe Vereinigung der Factoren zum Product nicht stattfinden kann.

Durch Bildung einer Zwischen- oder Uebergangsverbindung im Anschluss an ein Ferment kann aber die Umsatzenergie von der ersten Dauerform zur Zwischenform plus der Umsatzenergie von der Zwischenform zur zweiten Dauerform geringer sein, als die zum directen Umsatz von der 1. Dauerform in die 2. Dauerform notwendige Energiemenge,

(ebenso wie die Energiemenge des Aufschliessens und Oeffnens einer Thüre weit geringer ist als die zum directen Aufreissen notwendige), und diese Differenz kann eben gerade so gross sein, dass die directe Vereinigung unterbleibt und die indirecte stattfindet.

Aehnlich wie Synthesen können auf diesem Wege auch Teilungen entstehen, und es können im circulus inversus 2 Factoren bald infolge der eigenartigen Aufrollung durch das eine Radical zum Product vereinigt, bald infolge der andersartigen Aufschliessung durch ein andres Radical wieder getrennt werden.

Da ein derartiges zweckmässiges Hin- und Herverwandeln nur bei complicierten Verbindungen in leichter Weise als möglich erscheint, so ist damit zugleich ein Moment eben für die Compliciertheit biologischer Moleküle gegeben, im Hinblick auf die Thatsache, dass sonst allgemein in der Natur jedes Ziel auf dem denkbar einfachsten Wege erreicht wird.

Wenn man die erwähnte zur Umsetzung von einer chemischen Verbindung (eines Moleküls) in eine andre notwendige Energie als Umsatzenergie oder Alterationsenergie unterscheidet von der Constitutionsenergie, d. h. von der Summe der Energieen, durch welche eine chemische Verbindung zusammengehalten wird, und wenn man diese Constitutionsenergie zerlegt in eine innre und äussre, von denen erstere gebildet wird durch die Summe der Affinitäten der Componenten des Moleküls, letztere aber geliefert wird durch Druck, Partialdruck, Concentration u. s. w., so wird man annehmen können, dass, sobald die notwendige Alterationsenergie von aussen geliefert wird, ohne weiteres alle Verbindungen entstehen können, für welche genügend Constitutionsenergie vorhanden ist; dass also sowohl Verbindungen entstehen können, die zufällig etwa gleichviel innre und gleichviel äussre Constitutionsenergie haben, wie die anfänglichen Verbindungen, als auch Verbindungen, die eine grössere innre Constitutionsenergie besitzen, als die anfänglichen Verbindungen und deshalb weniger äussre Constitutionsenergie brauchen, als auch umgekehrt Verbindungen, die zwar eine geringere innre Constitutionsenergie aufweisen, als die anfänglichen Verbindungen, die aber trotzdem beständig sind, wenn die äussre Constitutionsenergie für die anfänglichen Verbindungen im Uebermass vorhanden war und für die entstehende Verbindung gerade noch ausreicht, und wenn keine schädlichen Fernbeziehungen zu den anfänglichen oder andern chemischen Körpern vorhanden sind. Je complicierter nun die Verbindungen (Moleküle) gebaut sind, desto grösser werden die Beträge der jeweiligen Alterationsenergie, desto mehr treten schädliche Fernbeziehungen zwischen 2 fertigen Molekülen zurück,

desto mehr sinkt auch der Einfluss der innern Constitutionsenergie, da mit der Compliciertheit der Moleküle die Möglichkeit specifischer Affinitätsdifferenzen geringer wird.

Durch Fermente kann nun die Alterationsenergie geliefert werden und es können also durch sie auch relativ unbeständigere, aber noch bestehende Verbindungen entstehen.

Es können auch durch eine Reihe hinter-oder nebeneinandergeschalteter Fermente die compliciertesten Verbindungen zustande kommen. Solche Reihen von Fermenten würden sich aber nur im Anschluss an lebende Zellen entwickeln. Spontane Umwandlung zweier chemischer Körper in ein Product würde aber erfolgen, wenn die Fernbeziehungen zwischen ersteren grösser oder so gross sind, als die notwendige Alterationsenergie. Danach würde man den neuerdings betonten Unterschied zwischen exothermalen und endothermalen Fermentprocessen aufgeben können. Es wird kein principieller Unterschied zwischen einer Dissociation eines Moleküls durch Wärme und einer Dissociation durch ein Ferment zu machen sein.

Man könnte auch den Einfluss der Function der Fermente auf die Function untersuchen und sehen, ob die für die Zellformel geltenden Regeln andeutungsweise zum Theil auch für die losgelösten productiven Partialmaschinen gültig sind.

Es werden auch Einrichtungen bestehen, welche die notwendige Arbeit der Fermente möglichst klein gestalten; man hätte danach besonders zu untersuchen, ob die Körperflüssigkeiten so zusammengesetzt sind, dass in ihnen möglichst viele Paare von chemischen Körpern dicht an der Grenze der Vereinigung gehalten werden, sodass durch geringe Contactwirkung von seiten der zugehörigen Radicale die Vereinigung zustande kommt.

Wir sahen bisher, dass einmal Immunität stets auf einem völligen Fehlen von Synergiefähigkeit beruht, und dass zweitens die eigentliche Giftgewohnheit 1. Art in einer synergetischen Tragfähigkeit der Zelle resp. des Körpers gegenüber dem Gifte besteht. Wir wollen noch einen dritten Begriff fixieren, den des panenergetischen Gleichgewichtes. Warum entstehen nicht zwischen 2 gleichen Leberzellen oder Muskelzellen Synergismen bis zur Erschöpfung, obwohl doch sicher beiderseits genügend Synergiefähigkeit vorhanden ist? Oder haben die Zellen ihre besonderen Alexine? Das wäre aber eine unendliche Schraube, da man für jede Energieart besondre Schutzstoffe annehmen müsste und wiederum Schutzstoffe für die Schutzstoffe. Doch ist etwas derartiges unter 2 Bedin-

gungen auch nicht nötig, nämlich einmal der, dass die Energieformeln unter einander völlig gleich sind, und zweitens der, dass die Energieformeln zusammen mit ihrer gesammten Ein- und Ausfuhr ein quantitatives und qualitatives energetisches Optimum darstellen. Dann genügen in der That die kleinsten Entfernungen ohne trennende Scheidewände, ohne dass eine teilweise oder gänzliche Fusion zustande kommt; denn dann finden auch kinetische, d. h. ungleiche Affinitäten auf der andern Seite keinen stärkeren Freund, und müssen daher, im alten Geleise verharrend, auch auf den kurzen Ausflug zur nächsten Zelle verzichten. Dann bedingen endlich zufällige quantitative oder qualitative Verschiedenheiten einzelner Formeln keine sociale Gefahr, sondern nur eine individuelle. Allein wegen dieses panenergetischen Gleichgewichtsoptimums der Zellen gleicher Function ihre jeden geradezu frappierende Gleichheit!

Mit Zuhilfenahme dieses Begriffes kann man erklären einmal die Bildung der nach mechanischen Gesetzen angeordneten Knochenbälkchen z. B. am oberen Ende des Femur, bei der spontanen Entwicklung und nach Fracturen, indem die den Knochen bildenden und die ihn resorbierenden Zellen nur in den zwischen jenen Drucklinien liegenden Räumen gleich günstige Existenzbedingungen finden und daher sowohl ein Vordringen in die Zonen grösseren Druckes unmöglich ist, als auch andrerseits der solide Callus stets in den bestimmten Linien des geringsten Druckes sc. Widerstandes aufgelöst wird, resp. stellenweise ganz schwindet. Aehnlich erklären sich andere Eigentümlichkeiten des Knochen- und Bänderapparates. Ferner kann man obigen Begriff zur Erklärung der Entwicklung des Gefäss- und Nervensystems u. a. m. zu Hilfe nehmen und zur Deutung des Einflusses der elastischen Membranen herbeiziehen. Die schon häufig betonte Abhängigkeit der Masse und Form der Organe von der Function umfasst doch durchaus nicht den ganzen Complex der Factoren. Es erfolgt auch die Entwicklung nicht immer in der Richtung des geringsten, sondern allgemein in der des zweckmässigsten Widerstandes. Das Entscheidende ist, dass *die* Zellen, welche infolge ihres Energiebestandes und ihrer gesammten Energieein- und ausfuhr ein energetisches Optimum darstellen, gegenüber allen ihren Concurrenten im Vorteile sind und dass durch diesen Umstand, da Ein- und Ausfuhr je nach dem Orte verschieden sind, auch die allgemeinen und speciellen Körperformen bedingt werden.

Doch unter welchen Bedingungen bestehen und entstehen speciell gemischte Gewebe, d. h. Combinationen von verschiedenen Zellarten? Dann tritt eine principielle Scheidung ein zwischen gleichem und diffe-

rentem Energiebestand zweier oder mehrerer verschiedener Zellarten. Insoweit als dieser Bestand bei ihnen zum Teil ein gleicher ist, muss am panenergetischen Gleichgewichte festgehalten werden; bezüglich ihres übrigen, differenten Energiebestandes ist andrerseits möglichste Differenz das geeignetste, weil diese am leichtesten jede Synergiefähigkeit ausschliesst, also wahre Immunität bedingt. So erklärt sich die Combination gerade sehr differenter Zellen zu einzelnen Geweben und in diesen wiederum wegen des panenergetischen Gleichgewichtes das zähe Festhalten an jedem einzelnen Typus ohne jeden Uebergang. Zu diesen beiden in einem gemischten Gewebe herrschenden Factoren kann sich als dritter ein einseitiger oder wechselseitiger zweckmässiger Synergismus hinzugesellen. Dieser letztere Factor wird aber die grösste Rolle spielen bei der individuellen Entwicklung, der Differenzierung der Gewebe, und einen Teil des Wunders erklären, insofern als gleiche Zellen sich gegenseitig ihre Differenzen abschleifen und differente Zellen sich umgekehrt gegenseitig in ihre Differenzen hineinschleifen. Vor allem aber haben diejenigen, die die Erkennung des specifischen Energiewechsels der einzelnen Zelle als ein wichtiges Ziel unsrer Wissenschaft erstreben, trotz aller Compliciertheit gerade in Anbetracht dieser principiellen Congruenz und Differenz ein Recht zu der Hoffnung, dass durch aufs äusserste getriebene Untersuchungen der Blut- und Lymphgefässe der einzelnen Organe in allen Phasen ihrer Thätigkeit endlich die Hauptgrundlagen einer neuen Pathologie und Therapie geschaffen werden können.

Wird nun irgend ein fertiges gemischtes Gewebe von einer Schädlichkeit getroffen, so kann entweder nur der differente Energiebestand der einen oder beider Zellarten getroffen werden, oder der gleiche Energiebestand beider Zellarten.

In beiden Fällen aber kann dadurch auch eine mittelbare Störung des für jenen gleichen Energiebestand vorher bestehenden panenergetischen Gleichgewichtes, und so ein Kampf der Zellarten untereinander entstehen. Bei Beurteilung der Entzündung und aller andern Schädigungen eines gemischten Gewebes sind diese Fälle des Ueberschreitens der normalen immunen resp. aequalen Reactionsbreite der Zellarten von Bedeutung. Danach erscheint es als möglich, dass durch irgend einen Synergismus eines Giftes mit der einen Zellart diese der nicht direct angegriffenen andern Zellart gegenüber übermächtig wird und sie zerstört. Wir sehen hier einen unmerklichen Uebergang zu den Geschwülsten aller Art, sowohl den echten, als den infectiösen, den verdrängenden und den infiltrierenden, jenen unsocialen blonden Ueberbestien, die, z. T. auf Kosten ihrer eignen

Existenz, die Schranken der Immunität und des panenergetischen Gleichgewichtes durchbrechen. Man wird nicht in jedem derartigen Falle Bacterien als Ursache finden und nach obigen Darlegungen über die unendliche Umsatzfähigkeit der Productionsradicale auch durchaus nicht in jedem Falle erwarten; aber andrerseits wird man zugeben, dass sehr wohl echte Symbiosen zwischen Körperzelle und Bacterium möglich sind, die der Zelle zum zeitweisen Vorteil gereichen und ihre Ueberwertigkeit gegenüber ihren Concurrenten bedingen.

Andrerseits wird man sagen können, dass bei primärer Unterwertigkeit von Körperzellen, z. B. von Leber- oder Milzzellen, eine chirurgische Therapie nur dann erreicht werden könnte, wenn es gelänge, in die kranke Leber kleine Stückchen gesunder Leber mit Erfolg zu transplantieren, in der Annahme, dass die normalwertigen Leberzellen ihre unterwertigen Collegen grossenteils oder ganz verdrängen und deren Function übernehmen könnten. Diese Möglichkeit könnte der Chirurgie ein unabsehbares Feld eröffnen.

Im Beginn der Individualentwicklung der symmetrischen Organismen würde man nach der 1. Teilung der Furchungszelle noch panenergetisches Gleichgewicht vor sich haben, dann würden durch Synergismus mit der differenten Umgebung (Schwere, Druck, Licht, Wärme u. s. w.) bei den ferneren Teilungen die teilweise Störung desselben und damit die ersten Zelldifferenzen entstehen und darauf durch Synergismen der Zellen untereinander diese Differenzen weiter entwickelt werden. Wenn wir so sehen, dass die Körperzellen der An- und Umgewöhnung an und durch andre Zellen ihre Differenzierung verdanken, werden wir begreifen, dass das enorm verwickelte Ineinandergreifen all dieser Partialmaschinen eines Körpers eben wegen der angestammten Anpassungsfähigkeit in leichter Weise ohne Störung möglich ist.

Man wird trotz der Betonung des principiellen Unterschiedes zwischen Immunität und Giftfestigkeit das Vorkommen von Uebergangsformen annehmen müssen. Giftfestigkeit entwickelt sich dann, wenn durch die Paraæquivalente immer von neuen Antienergie angelagert wird; Immunität dagegen dann, wenn dies aus irgend einem Grunde nicht geschieht (s. u.) Wenn jedoch nicht sogleich, sondern nach einer gewissen Zeit Antienergie von neuem in früherer Weise von den Paraæquivalenten angelagert wird, so werden wir einmal eine erworbene Immunität von entsprechender Dauer vor uns haben und ausserdem werden allmählich durch neue Synergismen die Paraæquivalente auch jene stabile Randstellung zwischen Zelle und Antienergie einnehmen, und zwar umso eher,

je kürzer die Zeiten vorübergehender Immunität sind. Danach wäre eine Reihe von Combinationen von Immunität und Giftfestigkeit möglich, eine Reihe, in welcher die Grössen der beiden Factoren in umgekehrtem Verhältnis steigen resp. fallen würden. Die oben bereits erwähnte vorübergehende Immunität 2. Art. (vorübergehendes Verweilen des Synergeticons in der Zelle) könnte ebenfalls allmählich durch immer neues Eintreten von Synergeticon und seinen Austritt ohne Verlust von Antienergie in eine Giftfestigkeit 2. Art übergehen. Dieselbe könnte dann entstehen, wenn die Antienergie durch Eingehen stärkerer Verbindungen mit Zellenergieen das Synergeticon abstösst, oder wenn das Synergeticon anderweitige stärkere Verbindungen eingeht. Diese vorübergehende Immunität 2. Art würde aber auch dann, wenn die Menge der Antienergie viel grösser ist, als die des Synergeticons, zu totaler Giftfestigkeit führen müssen, bevor die Zellalterationen aufhören. Echte Fermente als Synergeticon werden diese vorübergehende Immunität mit allmählich eintretender totaler Giftfestigkeit 2. Art vielleicht dann erzeugen können, wenn die Producte im wesentlichen aus Zellenergieen entstehen und in der Zelle verbleiben. Doch kann zu solchen Fällen auch Immunität 1. und 2. Art hinzutreten.

Ferner kann ein Teil der Antienergie dauernd aus der Formel verschwinden, ein Teil immer wieder von neuem bald oder später ersetzt werden.

Auch die Menge des Synergeticons kann von Einfluss sein, insofern als bei kleinen Dosen das Gift zur Antienergie wandern und die Bildung von Radicalen veranlassen kann, während bei grossen Dosen die Antienergie gewaltsam aus der Formel herausgerissen werden kann.

Dabei können Verbindungsenergieen mitgerissen und so die locale Läsion grösser und deren Ersatz, speciell die Neuaufnahme von Antienergie verzögert oder unmöglich werden. Es würde also durch hohe Dosen das Entstehen von vorübergehender oder bleibender Immunität begünstigt werden, die dann zufällig den Eindruck der Lähmung machen könnte, wie sie bei hohen Dosen häufig auftritt. Man könnte verschiedene Grade localer Läsion unterscheiden und sagen, dass je grösser dieselbe ist, desto leichter Immunität (sc. 1. Art) entsteht.

Andrerseits könnte man bei der Giftfestigkeit (1. Art. und auch 2. Art) Paraæquivalente ersten Grades unterscheiden, die direct mit der Antienergie verbunden sind, und solche 2. 3. u. s. f. Grades, die mit den Paraæquivalenten 1. 2. u. s. f. Grades in der Anordnung eines Kugelsectors verbunden sind und bei Stabilisierung des 1. Paraæquivalentes

auch in ihrer Kinese, successiv weniger, behindert werden könnten. Gestalt und Grösse dieses Sectors könnte wechseln; während des Synergismus könnte die Grösse zunehmen, in den freien Zeiten abnehmen. Man erkennt auch die Möglichkeit von Anlagerungen andrer Energieen an diesen ruhenden Kegel, dessen einzelne Glieder in der neuen Anordnung noch freie Affinitäten haben werden.

Also noch einmal: Giftfestigkeit 1. Art entsteht bei Wiederersatz der Antienergie; Giftfestigkeit 2. Art entsteht, wenn das eingetretene Synergeticon ohne die Antienergie wieder ausscheidet. Vorübergehende resp. dauernde Immunität 1. Art entsteht, wenn weder durch das umgebende flüssige Medium, noch durch intacte Productionsradicale die Antienergie dargeboten wird, oder wenn zwar Antienergie vorhanden ist, aber nach Losreissung der Paraæquivalente deren Ersatz spät oder garnicht zustande kam und so auch die Antienergie nur spät oder garnicht mehr in die Zelle aufgenommen werden konnte. Vorübergehende oder dauernde Immunität 2. Art wird entstehen, wenn das Synergeticon vorübergehend oder dauernd von der Antienergie festgehalten wird. Es kann aber vielleicht auch bei Gleichheit aller Factoren des Synergismus bald Immunität bald Giftfestigkeit entstehen, je nach dem Zustande der Zelle, ihrem Gehalt an Anpassungscapital, ihrer Thätigkeitsphase und ihrem Alter, durch jeweils verschiedene Lage und Verankerung der Paraæquivalente.

Es werden also sowohl Immunität und Giftfestigkeit 1. Art als auch Immunität und Giftfestigkeit 2. Art Gegensätze sein, die sich gegenseitig in umgekehrtem Verhältnis ausschliessen oder vermindern; und zwar keine conträren Gegensätze, wie rechts und links, von denen jeder bei allmählicher Annäherung an einen specifischen Indifferenzpunct allmählich gleich null wird und darüber hinaus ins andre Extrem übergeht, sondern complementäre Gegensätze, die gleichsam auf parallelen Linien in umgekehrtem Verhältnis neben einander ablaufen.

Die nächste Frage soll sein, ob in vivo im zeitlichem Verlaufe einer bestimmten Gewöhnung sowohl der anfängliche Typus jedes einzelnen Synergismus, als auch die Summe der anfänglichen Synergismen auch späterhin festgehalten wird, oder ob allmähliche Umwandlungen sowohl des einzelnen Typus in einen andern als auch eine Aenderung der Gesammtsumme der Synergismen und ihrer einzelnen Teile stattfindet. Wenn wir vorher fragen, welche Form im vielzelligen Organismus practisch die grössten Vorteile gewährt, so werden wir der früher bereits hervorgehobenen möglichst ausgebildeten Giftfestigkeit 1. Art weitaus den Vorzug geben müssen. Die dauernde Immunität 1. Art setzt einen

bleibenden Defect und dadurch können natürlich bei grosser oder häufiger Giftzufuhr alle antienergiefähigen Energieen aus allen Zellen des Körpers verschwinden. Nun besitzen aber sehr viele organische Moleküle (z. B. die Eiweissarten) eine sehr wenig differente Beziehungsfähigkeit zu andern Chemikalien, sodass man geradezu von Protoplasmagiften sprechen konnte. Eine geringe dauernde Dosis eines solchen Giftes würde also allmählich den ganzen Körper zur Auflösung bringen müssen. Die dauernde Immunität 2. Art würde den Körper mit Gift überladen. Bei allen Combinationen aber von vorübergehender Immunität 2. Art und Giftfestigkeit 2. Art könnte in der Theorie dieselbe kleine Menge Gift successiv den ganzen Organismus unaufhörlich alterieren und umgewöhnen.

Die Combinationen von vorübergehender Immunität 1. Art und Giftfestigkeit 1. Art würden umso ungünstiger sein, je länger die Zeiten der Immunität wären und je mehr überschüssige Antienergie noch in der Zelle resp. im Körper vorhanden ist, weil inzwischen durch neue Dosen immer neue Läsionen und Alterationen entstehen würden. Nun bedenke man bei all diesen Formen obendrein die Störungen des panenergetischen Gleichgewichts und in gemischten Geweben diejenigen der aequalen und immunen Reactionsbreite.

Selbst die Giftfestigkeit 1. Art würde nur unter der Bedingung wirklich zweckmässig sein können, dass durch die Radicalbildung die Giftumsetzung mindestens nicht erschwert wird, (in diesem Falle würde von aller antiergiefähigen Energie nur immer die antiergiefähigste gefährdet bleiben), womöglich aber erleichtert wird. Ist dies nun thatsächlich möglich? Günstig wäre einmal eine dauernde periphere Lage (s. u.), ferner in unsrer Annahme die freie Stellung an der Spitze des stabilen Energiekegels. Ferner wird bei Beginn des Synergismus unter den Verbindungsenergieen der Antienergie eine Scheidung eintreten; es werden diejenigen, welche wenig Affinität zur Antienergie besitzen und von dem Synergeticon am stärksten abgestossen werden, zuerst abgetrennt werden; dagegen werden diejenigen, welche die relativ höchste Affinität zur Antienergie besitzen und von dem Synergeticon am wenigsten abgestossen werden, am längsten mit der Antienergie verbunden bleiben und sich zu den Paraæquivalenten entwickeln. Mithin käme es nicht nur auf die chemische Eigenart der Antienergie an, sondern wesentlich auf die Art der Paraæquivalente. Das Synergeticon wird von diesen unter sonst gleichen Bedingungen die Antienergie umso leichter lösen, je mehr in der Verwandtschafts- oder electrochemischen Spannungsreihe seine Entfernung von der Antienergie die Entfernung der jeweiligen Paraæquivalente von

der Antienergie überwiegt. Doch werden im einzelnen auch die Concentrationsverhältnisse einen grossen Einfluss haben, sodass vielleicht unterhalb einer bestimmten Concentration das Synergeticon die Antienergie nur in eine diaergetische Richtungsstellung bringt. Ferner werden die constitutiven Verhältnisse von Bedeutung sein, besonders die Valenz, d. h. die Fähigkeit, Seitenketten zu bilden. (Wird das Synergeticon durch einen Complex von Energiearten dargestellt, so wird das Molekül derselben durch den Synergismus umgeformt und geteilt werden können und man würde dann jeden Teil besonders zu verfolgen haben.)

Jedenfalls ersehen wir aus diesen Ueberlegungen, dass bei Giftfestigkeit 1. Art höchst wahrscheinlich gerade durch Stabilisierung der Paraæquivalente der Process der Productbildung leichter und schneller verläuft.

Mit Ausnahme der dauernden Immunität 1. Art werden sich infolge der Radicalbildung alle Typen 1. Art mehr nach der reinen Giftfestigkeit verschieben können, andrerseits wiederum infolge eventuell allmählich schwindenden Ersatzes der Antienergie nach der dauernden Immunität 1. Art. Aehnlich werden mit Ausnahme der dauernden Immunität 2. Art alle Typen 2. Art nach den Extremen verschoben werden können.

Damit kann man aber auch die Art der zeitlichen Verschiebungen in der gesammten Zusammsetzung eines bestimmten Giftsynergismus in seinem Verlaufe bei dauernd gleicher Giftdosis verstehen. Alle Typen werden vor allem gegenüber der Giftfestigkeit 1. Art zurücktreten, weil diese allein trotz partieller Ausbildung totalen Schutz gewähren kann. Und unter den einzelnen Anteilen dieser Giftfestigkeit 1. Art werden diejenigen bevorzugt werden, die das Product am leichtesten und schnellsten bilden, die die Stabilität der Paraæquivalente am schnellsten erlangen, die die Antienergie am leichtesten abgeben (auch bei geringer Concentration). Man sieht aber ein, dass am Ende der Entwicklung einer Giftgewöhnung nur stabile, gesättigte und deshalb nunmehr ungiftige Producte gebildet werden, weil unter allen Antienergieen nur diejenigen mit stärkster Affinität die Ausbildung der definitiven Radicale veranlassen. Also noch einmal: Unter den Verbindungsenergieen der Antienergie entwickeln sich die, welche dem Synergeticon an Affinität am nächsten kommen, zu Paraæquivalenten; unter den verschiednen Arten von Teilsynergismen sind aber diejenigen mit relativ schwächsten Paraæquivalenten bevorzugt.

Ferner kann aber noch nachträglich durch alle die Kräftebeziehungen, die im vielzelligen Körper das panenergetische Gleichgewicht und die Zell-Typen eines gemischten Gewebes constant erhalten, wiederum ein

Teil der übrigen Arten von Synergismen, auch dauernde Immunitäten der 1. und 2. Art, zu Gunsten der Giftfestigkeit 1. Art verschwinden und auch unter den Anteilen dieser letzteren wiederum eine Auswahl stattfinden, sodass die fertige Gewohnheit nur durch einen oder wenige äusserst zweckmässige, scheinbar vermöge einer prästabilierten Harmonie entstandene Typen von Synergismen repräsentiert wird. Nun werden aber auch zugleich mit dieser Auslese der Synergismen und der Productionsradicale die Zellalterationen abnehmen, sodass also diese z. T. auf Synergismen beruhen, die später als überflüssig nicht weiter entwickelt werden. Die Giftfestigkeit 1. Art kann deshalb so günstig wirken, weil sie möglichst wenig ruhende Synergiefähigkeit in kinetische umsetzt. Natürlich wird aber auch, nicht nur bei verschieden grossen Giftdosen, sondern auch bei verschiedener Applicationsstelle des Giftes die Entwicklung, Localisation und Ausdehnung der Giftfestigkeit 1. Art eine jeweils andere sein müssen. Es wird also mithin jener Hauptsatz (Ehrlich), dass sowohl Giftwirkung als Schutzwirkung durch dieselben Teile des lebenden Moleküls bedingt werden, eine Einschränkung erfahren müssen dahin, dass die Schutzwirkung sich nur aus einem Teile der Giftwirkung entwickelt und zwar aus dem zweckmässigsten und relativ unschuldigsten (s. u.) Teile. Bei Aufhören der Giftdosen kann aber selbst dieser Teil vielleicht zur Norm zurückkehren. Im vielzelligen Körper kann es nun sehr wohl vorkommen, dass bei kleinen Giftdosen nur die Antienergie äusserst hochstehender Zellen vermöge relativ höchster Antiergiefähigkeit in Synergismus mit dem Gifte kommt, dass dadurch schwere allgemeine Störungen entstehen und eine glatte Gewohnheit schlecht zustande kommt; dass dagegen bei höheren Giftdosen auch Antienergie weniger differenter Zellen [oder auch weniger functionswichtige Antienergie derselben Zellen] ergriffen wird, und dass nach Ausbildung der Paraæquivalente in diesen Zellen nun die Antienergie derselben leichter abgegeben wird, als die der hochstehenden Zellen, dass sich also durch die Gewöhnung die Verhältnisse der Antiergiefähigkeit verschieben können; dass mithin bei höheren Giftdosen sich unter Umständen eine leichtere Giftfestigkeit erzielen lässt, als bei niedrigen Dosen.

Trotzdem soll natürlich nicht das dauernde Vorkommen andrer Synergismustypen neben der Giftfestigkeit 1. Art geleugnet werden.

Man sieht aber ferner, dass diejenigen Gifte, welche auch in kleinsten Mengen sehr deletär wirken, wahrscheinlich nur zu einem kleinen Teile von Energien weniger Zellen Affinität haben, also eine beschränkte Synergiefähigkeit besitzen.

Die zwischen den Zellen eines Organismus bestehenden Immunitäts- und Gleichgewichtsbeziehungen werden auch zwischen Zellen und flüssigen Medien, z. B. zwischen Zellen und Blutflüssigkeit vorhanden sein, wenn auch in etwas andrer Form. Und dazu werden dann wiederum zweckmässige Synergismen treten. Diese Immunitäts- und Gleichgewichtsverhältnisse werden aber in allen Blutgefässbezirken resp. Organen ganz besondere sein. Die Menge einer bestimmten Energieart in einer Blutprobe wird aber nichts über die ganze in einer bestimmten Zeit die Blutflüssigkeit passierende Menge der betreffenden Energieart aussagen. Letztere wird nicht nur durch den Bestand, sondern auch durch Ab- und Zufuhr bestimmt.

Die bei activer Immunisierung entstehenden Antitoxine sind wahrscheinlich ein Product von Zellen, da sie vorher nicht im Blute sind. Wie ist aber ihr Auftreten im Blute nach unserem Schema zu erklären, wie der hochgradig specifische Character derselben? Warum hört der Synergismus mit der Productbildung aus letztem Toxinmolekül mit seiner Antienergie nicht auf? Die Erklärung könnte darin liegen, dass, wie es ja ganz selbstverständlich ist, die Antienergie selbst ein Product von Radicaleu ist, vielleicht das Endproduct einer Reihe hintereinandergeschalteter Radicale; dass durch immer neue Losreissung der Antienergie von ihrem Adhäsionsradical die ganze Productionsreihe in raschere Thätigkeit kommt, und später, wenn der locale Bedarf an Antienergie wieder sinkt, nicht nur jenes Adhäsionsradical gesättigt wird, sondern vermöge Beharrung der Ueberproduction nun Antienergie ins Blut geworfen wird. Die Antienergie ihrerseits kann das Zwischen- oder Endproduct einer normalen Productionsreihe sein, die aber unter normalen Verhältnissen ihr Product nicht ans Blut, sondern vielleicht an irgend ein Secret abgiebt und erst bei Auftreten der Toxine im Blute eine andere Richtung und eventuelle Unterbrechung ihrer Thätigkeit erfährt; oder die Antienergie kann vorher als stabiles Glied einer Zelle anderen, nicht productiven Functionen gedient haben. Man erkennt aber, dass die drüsigen Organe wegen ihrer Fähigkeit zu Massenproductionen im Wettbewerb mit andern Organen besonders leicht die Lieferung der Antitoxine übernehmen können, sobald in ihnen eine zwar bis dahin nicht nach dem Blute gerichtete, aber ein passendes End- oder Zwischenproduct liefernde Productionsreihe vorhanden ist.

Also die erste Bedingung für das Auftreten von Antitoxinen im Blute ist locale Ueberproduction. Sobald in den Bezirken des Organismus, die vermöge ihrer Beschaffenheit für die Antitoxinbildung in Frage kommen,

der locale Bedarf gedeckt ist, also die ganze Toxinmenge mit zugehörigen Antienergieen zu Producten vereinigt ist, kommen daselbst alle Synergismen in Wegfall, die keine Ueberproduction von Antienergie gestatten; und unter denen, die Ueberproduction gestatten, sind die schnellsten und zweckmässigsten bevorzugt.

Eine weitere Bedingung für das Auftreten von Antitoxinen im Blute ist die, dass letztere zu andern Energieen des Organismus möglichst wenig Affinität besitzen. Die Zukunft wird zeigen, inwieweit wirklich hierin eine prästabilierte Harmonie vorhanden ist, ob also schon von Anfang an nur solche Antitoxine aus den Bildungsstätten exportiert werden, die lediglich zum Toxin Affinität besitzen, oder ob die nachweisbaren Antitoxine wiederum nur eine Auslese darstellen unter und vor solchen, die nicht nur zum Toxin Affinität besitzen, sondern auch sonst Umsetzungen erfahren. Das letztere erscheint als das Wahrscheinlichere und wird mindestens in vielen Fällen zutreffen. Vielleicht wird überhaupt bei jeder Vergiftung eine gewisse Menge von Antienergieen ins Blut geworfen und ist in diesem nur deshalb nicht nachweisbar, weil die Production der Antienergieen zu gering und so wenig einheitlich ist und weil dieselben mit andern Bestandteilen des Organismus selbst Umsetzungen erfahren. Je specifischer oder electiver aber ein Gift in einem Organismus wirkt, um so eher wird eine einseitige Production stattfinden und umso wahrscheinlicher werden unter diesen Producten einige sein, gegen die der übrige Organismus immun ist.

Man wird vielleicht durch spätere Versuche feststellen können, wieviel von den Antitoxinen durch schädliche Umsetzungen im Blute selbst oder mit andern Zellenergieen verloren geht und ob dadurch erhebliche Alterationen der betreffenden Zellen bedingt werden.

So selbstverständlich es ist, dass sich gerade *die* Antitoxine im Blute ansammeln, welche dem übrigen Organismus gegenüber immun sind, so ungewiss muss es bleiben, ob und wie ein eventuelles Verlustconto der producierten Antitoxine allmählich verringert werden kann; ob im Organismus Schutzeinrichtungen vorhanden sind, welche eine schädliche Ueberproduction nicht nur durch Bildung von zugehörigen Gegenradicalen weniger fühlbar machen, sondern auf directem Wege verhindern; oder ob nur durch Vererbung und durch die oben berührten Energiewechselbeziehungen der Zellen untereinander bei der Individualentwicklung die Möglichkeit, dass der Organismus durch Autoantitoxication, durch Selbstvergiftung der von ihm selbst producierten Antitoxine, erheblichen Schaden erleidet, auf ein Minimum herabgesetzt ist, ob insbesondere

der Organismus seinen eigenen specifischen chemischen Körpern gegenüber im wesentlichen immun oder giftfest ist.

Die fertig ausgebildete Blutantitoxinfestigkeit stellt eine sehr günstige Form der Giftfestigkeit 1. Art dar, vor allem insofern, als sie alle übrigen Typen von Synergismen zwischen Toxin und Zellen in hohem Masse ausschliesst. Natürlich ist aber der Schutz kein durchaus universeller, sondern genügt nur unter normalen Verhältnissen. Sobald man die Toxine in ein giftempfindliches, aber nicht giftfestes Centralnervensystem direct einspritzt, werden die im Blute kreisenden Antitoxine schwere Alterationen nicht verhindern können.

(Fortsetzung folgt.)

Freiburg i. Schlesien, Januar 1902.

Arbeit aus dem Pharmacologischen Institut zu München.

Ueber die Wirkung der Mucilaginosa

VON

H. v. TAPPEINER.

Schleimige Mittel, insbesondere Stärke, Gummi und Pflanzenschleim, finden wir in der Therapie angewandt seit den ältesten Zeiten. Zumal in der älteren Medizin, und beim Volke spielen sie bei Darm- und Brustkatarrhen, nach Vergiftungen mit ätzenden und scharfen Stoffen und bei Entzündungen der äusseren Haut eine grosse Rolle.

In den Lehrbüchern der Arzneimittellehre werden sie wegen dieser Anwendung in einem eigenen Abschnitte abgehandelt und ihre Wirkung als deckend, einhüllend, erweichend bezeichnet, ohne dass hierfür indess experimentelle Belege beigebracht werden. So weit ich ermitteln konnte, ist nur im Grundrisse der Arzneimittellehre I. Auflage von Schmiedeberg, S. 103, ein hierhergehöriger Versuch beschrieben, den ich im Wortlaute nebst den sich daran knüpfenden allgemeinen Bemerkungen anführe, da mir letztere den bisherigen Stand unserer pharmakologischen Kenntnisse über diese Gruppe von Arzneimitteln in präcisester Form wiederzugeben scheinen :

« Sie (die colloïden Pflanzenstoffe) vermögen vor allen Dingen den scharfen, namentlich sauren Geschmack vieler Substanzen zu mildern, gleichsam einzuhüllen, obwohl sie selbst ganz geschmacklos sind. Bei gleichem Säuregehalt schmeckt eine Flüssigkeit, z. B. Limonade, weit weniger sauer, wenn sie diese colloiden Körper enthält, als ohne dieselben, wovon man sich durch einen einfachen Versuch mit Gummilösung oder Stärkekleister und Weinsäure leicht überzeugen kann.

Ob diese eigentümliche einhüllende Wirkung colloïder Stoffe sich bis in den Magen und Darm hineinerstreckt und in der Weise zur Geltung kommt, dass die Einwirkung reizender und scharfer Agentien auf die Schleimhaut abgeschwächt wird, lässt sich vorlaüfig nicht entscheiden, obgleich es nicht unwahrscheinlich ist. Dagegen kann man

mit genügender Sicherheit annehmen, dass alle unverdaulichen colloiden Substanzen, namentlich Gummi und Pflanzenschleim, nicht nur selber längere Zeit im Darmkanal verweilen, sondern auch die Resorption anderer Stoffe zu verzögern im Stande sind. Infolge dessen können die Nahrungsmittel, wenn sie zu lange im Magen und Darmkanal zurückgehalten werden, Gährungen und abnorme Zersetzungen erleiden, und zu Gesundheitsstörungen Veranlassung geben. Man kann aber diesen Einfluss des Gummis, Pflanzenschleims und ähnlicher Colloide auf die Resorption anderer Substanzen mit Vorteil bei der Herstellung solcher Arzneiformen benutzen, deren wirksame Bestandtheile in den Darm überzugehen bestimmt sind, aber schon im Magen leicht resorbiert werden. »

In den letzten Jahren sind im Münchener pharmakologischen Institute eine Reihe von Arbeiten über die Pharmakodynamik der Mucilaginosa ausgeführt worden. Da dieselben zumeist in Form von Dissertationen erschienen sind und mehrere derselben in dem hierüber erschienenen kurzen Referate(1) noch nicht berücksichtigt werden konnten, so dürfte eine ausführlichere Zusammenfassung unter Angabe der Versuchsbelege wohl nicht für überflüssig gehalten werden.

I. — Beeinflussung der örtlichen Wirkung von Arzneimitteln durch Mucilaginosa.

A) Verminderung der Erregbarkeit und der unmittelbaren Erregung motorischer Nerven durch Salze bei Gegenwart von Mucilaginosa(2).

1. Bettet man das centrale Stück des Nerven eines Froschschenkels zwischen Wattebäusche ein, welche mit der Lösung eines Haloidsalzes getränkt sind, wobei das Muskelende durch Bäusche von physiologischer Kochsalzlösung vor Vertrocknung geschützt ist und prüft man von Zeit zu Zeit die Erregbarkeit, indem man den Nerven an seinem centralen Ende mit Vorsicht über die Electroden eines Inductionsapparates legt und den Rollenabstand ermittelt, bei welchem eben noch deutliche Zuckungen der Muskeln des Unterschenkels erfolgen, so findet man, dass diese Erregbarkeit zuerst eine kleine Zunahme erfährt, dann aber allmählig abnimmt bis auf Null. Die Raschheit mit der letzteres geschieht hängt von der chemischen Beschaffenheit des Salzes, und von dessen molekularen Concentration ab, worüber neuerdings Grützner eingehende Untersuchungen angestellt hat(3). Setzt man nun zu solchen

(1) Münchener Medizinische Wochenschrift, 1899, N° 38 u. 39.

(2) L. Katz : *Ueber die Wirkung der Mucilaginosa auf motorische und sensible Nerven.* Inaug. Dissertation, München, 1895.

(3) Grützner : *Ueber chem. Reizung von motorischen Nerven.* Pflg. Arch. LIII. 83, (1893).

Salzlösungen Mucilaginosa hinzu, natürlich ohne die Concentrationsverhältnisse zu ändern, so bemerkt man, dass das *anfängliche Steigen der Erregbarkeit geringer ausfällt und das folgende Sinken langsamer sich vollzieht,* namentlich in den späteren Zeiten.

Die Versuche wurden als Parallelversuche immer in der Weise angestellt, dass die beiden Versuchsschenkel demselben Tiere entnommen waren, der eine in Salzlösung + Mucilaginosum, der andere in Salzlösung allein lag. Die verwendeten Salzlösungen waren molekulare, d. h. sie enthielten im Liter das Molekulargewicht des Salzes oder einen Bruchtheil desselben in Grammen.

Chlornatriumlösungen.

Versuch 1.

Halbmolekulare Lösung (2,92 % ClNa)		Halbmolekulare Lösung (2,92 % ClNa) + 5,85 % Gummi arabicum	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
3 h. 5′ Präparat eingelegt	23	3 h. 8′ Präparat eingelegt	24 1/2
3 h. 10′	24	3 h. 13′	24 1/2
3 h. 15′	24 1/2	3 h. 18′	25
3 h. 20′	25	3 h. 23′	25
3 h. 25′	24	3 h. 28′	25 1/2
3 h. 30′	24	3 h. 33′	25
3 h. 35′	23 1/2	3 h. 38′	24
3 h. 40′	23	3 h. 43′	23 1/2
3 h. 45′	22 1/2	3 h. 48′	23
3 h. 50′	22	3 h. 53′	23
3 h. 55′	21	3 h. 58′	22 1/2
4 h.	20 1/2	4 h. 3′	22
4 h. 5′	20	4 h. 8′	21 1/2
4 h. 10′	19 1/2	4 h. 13′	20 1/2
4 h. 15′	18 1/2	4 h. 18′	20
4 h. 20′	18	4 h. 23′	20
4 h. 25′	17 1/2	4 h. 28′	20
4 h. 30′	17	4 h. 33′	19 1/2
4 h. 35′	16 1/2	4 h. 38′	19
4 h. 40′	16 1/2	4 h. 43′	18 1/2
4 h. 45′	16 1/2	4 h. 48′	18 1/2
4 h. 50′	16	4 h. 53′	18
4 h. 55′	16	4 h. 58′	18
5 h.	15 1/2	5 h. 3′	18
5 h. 5′	15 1/2	5 h. 8′	18
5 h. 10′	15	5 h. 13′	17 1/2
5 h. 15′	15	5 h. 18′	17
5 h. 20′	15	5 h. 23′	17

Halbmolekulare Lösung (2,92 % ClNa)		Halbmolekulare Lösung (2,92 % ClNa) + 5,85 % Gummi arabicum	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
5 h. 25′	14 1/2	5 h. 28′	17
5 h. 30′	14	5 h. 33′	16 1/2
5 h. 35′	14	5 h. 38′	16 1/2
5 h. 40′	13 1/2	5 h. 43′	16

Versuch 2.

Aequimolekulare Lösung (5,85 % ClNa)		Aequimolekulare Lösung (5,85 % ClNa) + 11,7 % Gummi arabicum	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
3 h. Präparat eingelegt	24	3 h. 3′ Präparat eingelegt	24
3 h. 5′	25	3 h. 8′	24 1/2
3 h. 10′	25 1/2	3 h. 13′	24 1/2
3 h. 15′	26	3 h. 18′	25
3 h. 20′	26 1/2	3 h. 23′	25
3 h. 25′	26	3 h. 28′	24 1/2
3 h. 30′	25	3 h. 33′	23 1/2
3 h. 35′	24	3 h. 38′	23
3 h. 40′	23	3 h. 43′	22 1/2
3 h. 45′	22	3 h. 48′	21 1/2
3 h. 50′	20	3 h. 53′	21
3 h. 55′	19 1/2	3 h. 58′	20
4 h.	19	4 h. 3′	19 1/2
4 h. 5′	19	4 h. 8′	19
4 h. 10′	18 1/2	4 h. 13′	18 1/2
4 h. 15′	18	4 h. 18′	18
4 h. 20′	17 1/2	4 h. 23′	17 1/2
4 h. 25′	17	4 h. 28′	17 1/2
4 h. 30′	16	4 h. 33′	17
4 h. 35′	15 1/2	4 h. 38′	16 1/2
4 h. 40′	15 1/2	4 h. 43′	16 1/2
4 h. 45′	15	4 h. 48′	16 1/2
4 h. 50′	15	4 h. 53′	16
4 h. 55′	14 1/2	4 h. 58′	16
5 h.	14 1/2	5 h. 3′	16
5 h. 5′	13	5 h. 8′	16
5 h. 10′	13	5 h. 13′	15 1/2
5 h. 15′	12 1/2	5 h. 18′	15 1/2
5 h. 20′	12 1/2	5 h. 23′	15
5 h. 25′	12	5 h. 28′	15

Chlorkaliumlösungen.

In noch auffallenderer Weise zeigte sich der Einfluss der Mucilaginosa bei Salzen, welche noch in grosser Verdünnung den Nerven sehr stark

schädigen, d. h. dessen Erregbarkeit nach ganz kurz dauernder Erhöhung sehr rasch auf Null herabsetzen. Ein solches Salz ist z. B. Chlorkalium.

Versuch 3.

1/16 molekulare Lösung (0,46 % ClK)		desgl. + 10 % Gummi arabicum	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
2 h. 48′ Präparat eingelegt	24	2 h. 45′ Präparat eingelegt	24
2 h. 53′	22	2 h. 50′	18
2 h. 58′	16	2 h. 55′	18
3 h. 3′	15	3 h.	16
3 h. 8′	11	3 h. 5′	14
3 h. 13′	0	3 h. 10′	13
3 h. 18′	0	3 h. 15′	12
		3 h. 20′	11
		3 h. 25′	11
		3 h. 30′	10

Versuch 4.

1/16 molekulare Lösung (0,46 % ClNa)		desgl. + 5 % Gummi arabicum	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
11 h. 15′ Präparat eingelegt	19	11 h. 8′ Präparat eingelegt	
11 h. 20′	19	11 h. 13′	21
11 h. 25′	14	11 h. 18′	17
11 h. 30′	13	11 h. 23′	15
11 h. 35′	10	11 h. 28′	11
11 h. 40′	9	11 h. 33′	9
11 h. 45′	6	11 h. 38′	6
11 h. 50′	0	11 h. 43′	5
		11 h. 48′	4
		11 h. 53′	4
		11 h. 58′	3

Versuch 5.

0,46 % ClK		desgl. + 2 1/2 % Gummi arabicum	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
3 h. 10′ Präparat eingelegt		3 h. 12′ Präparat eingelegt	
3 h. 15′	22	3 h. 17′	22
3 h. 20′	18	3 h. 22′	19
3 h. 25′	14	3 h. 27′	16
3 h. 30′	13	3 h. 32′	13
3 h. 35′	11	3 h. 37′	11
3 h. 40′	3	3 h. 42′	8
3 h. 45′	0	3 h. 47′	2
		3 h. 52′	1
		3 h. 57′	0

Während in Chlorkaliumlösung allein die Erregbarkeit des Nerven bereits nach 25 Minuten erloschen ist, ist sie bei Gegenwart von 10 % Gummi zur selben Zeit noch gleich 13 cm. Rollenabstand, also noch nicht auf die Hälfte der normalen gesunken. Selbst der geringe Zusatz von 2 1/2 % Gummi vermochte das Erlöschen der Erregbarkeit noch um 10' hinauszuschieben.

Die gleichen Ergebnisse lieferten die Versuche mit anderen Mucilaginosa wie Stärkekleister und Maceratum Rad. Althaeae.

Versuch 6.

0,46 % ClK		0,46 % ClK + 10 % verkleisterte Stärke	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit	Rollenabstand cm.
3 h. 15' Präparat eingelegt	22	3 h. 15' Präparat eingelegt	22
3 h. 20'	18	3 h. 20'	19
3 h. 25'	10	3 h. 25'	18
3 h. 30'	10	3 h. 30'	16
3 h. 35'	8	3 h. 35'	15
3 h. 40'	4	3 h. 40'	13
3 h. 45'	0	3 h. 45'	11
		3 h. 50'	10
		3 h. 55'	10
		4 h.	9

Versuch 7.

0,46 % ClK		0,46 % ClK + 5 % Stärke	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit	Rollenabstand cm.
3 h. 20' Präparat eingelegt	24	3 h. 20' Präparat eingelegt	24
3 h. 25'	23	3 h. 25'	23
3 h. 30'	16	3 h. 30'	17
3 h. 35'	14	3 h. 35'	14
3 h. 40'	12	3 h. 40'	9
3 h. 45'	11	3 h. 45'	6
3 h. 50'	0	3 h. 50'	2
		3 h. 55'	2
		4 h.	1
		4 h. 5'	0

Versuch 8.

0,46 % ClK		0,46 % ClK in Althaeaschleim 10 : 100	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
2 h. 50' Präparat eingelegt	24	2 h. 50' Präparat eingelegt	24
2 h. 55'	20	2 h. 55'	22
3 h.	18	3 h.	21
3 h. 5'	15	3 h. 5'	19
3 h. 10'	9	3 h. 10'	14
3 h. 15'	3	3 h. 15'	10
3 h. 20'	0	3 h. 20'	9
3 h. 25'	0	3 h. 25'	7

Zeit.	Rollenabstand cm.
3 h. 30′	6
3 h. 35′	5
3 h. 40′	4
3 h. 45′	4
3 h. 50′	2
3 h. 55′	0

2. Ausser den beschriebenen Veränderungen der Erregbarkeit, beobachtet man beim Einlegen des Froschschenkelnerven in Salzlösungen passender Concentration bekanntlich auch direkte Erregungserscheinungen. Die zugehörigen Muskeln geraten alsbald in fibrilläre und sodann in lebhafte, tetanische Zuckungen und kommen erst wieder zur Ruhe, wenn die Erregbarkeit durch den Einfluss der Lösung unter die normale gesunken ist. Diese direkte Reizung der Nerven durch Salzlösung wird von Mucilaginosa in sehr auffälliger Weise gehemmt. Die Versuchsanordnung war dieselbe wie vorhin, das centrale Ende lag in dem Bäuschchen mit concentrirter Kochsalzlösung eingebettet, das Muskelende in solchem mit physiologischer Kochsalzlösung. Die Erregbarkeit wurde nur in längeren Zwischenräumen unter kurzdauerndem Herausheben des centralen Nervenendes geprüft.

Versuch 9.

Halbmolekulare Kochsalzlösung (2,92 % ClNa) Zeit.		desgl. + 5,8 % Gummi arabicum Zeit.	
3 h.	Präparat eingelegt.	3 h.	Präparat eingelegt.
3 h. 15′	Schwache Zuckungen in der Wadenmuskulatur.	3 h. 15′	Ruhe.
3 h. 20′	Zuckungen in der III. Zehe.	3 h. 20′	desgl.
3 h. 22′	Mehrmals tonische Zuckungen in der Wadenmuskulatur.	3 h. 22′	»
3 h. 26′	Clonische Zuckungen in der ganzen Extremität.	3 h. 26′	»
3 h. 30′	Zuckungen in der Wadenmuskulatur.	3 h. 30′	»
3 h. 43′	Schwache Zuckungen in der Wadenmuskulatur.	3 h. 43′	»
4 h. 10′	Es ist keine Zuckung mehr erfolgt.	4 h. 10′	»

Versuch 10.

Molekulare Kochsalzlösung (5,85 % ClNa) Zeit.		Rollenabst. cm.	desgl. + 10 % Gummi arabicum Zeit.		Rollenabst. cm.
4 h. 40′	Präparat eingelegt.		4 h. 40′	Präparat eingelegt.	
4 h. 53′	Erste schwache Zuckung in den Zehen	23 1/2	4 h. 53′	Ruhe.	23 1/2

Molekulare Kochsalzlösung (5.85 % ClNa) Zeit.	Rollenabst. cm.	dergl. + 10 % Gummi arabicum Zeit.	Rollenabst. cm.
4 h. 56' Zuckung in der Wadenmuskulatur.		4 h. 56' —	
4 h. 57' Tonische Zuckung in den Zehen u. Wadenmuskeln.		4 h. 47' —	
5 h.	25	5 h.	23
5 h. 10' Zuckungen in d. Zehen.		5 h. 10' —	
5 h. 21' Ruhe.		5 h. 21' Schwache Zuckung in d. Zehen u. Fussmuskulatur sonst immer Ruhe.	
5 h. 30' Tonische Zuckungen in der Wadenmuskulatur (20 Sekunden dauernd).		5 h. 30' —	
5 h. 43' Zuckungen in d. Wadenmuskulatur.		5 h. 43' —	
5 h. 50'	19 1/2	5 h. 50' —	21 1/2
6 h. 10' Schluss. Es ist keine Zuckung mehr erfolgt.		6 h. 10'	

In gleicher Weise verliefen die Versuche mit dreiprocentigem Stärkekleister und Althaeaschleim 5—10 : 100.

Versuch 11.

Zeit.	Rollenabst. cm	Zeit.	Rollenabst. cm.
10 h. 20' Praparat eingelegt.		10 h. 50' Praparat eingelegt.	
10 h. 55'	24	10 h. 55'	24
11 h. Zuckungen in d. Wadenmuskulatur.		11 h. Ruhe.	
11 h. 2' Zuckungen in den Zehen, energ. krampfhafte Zuckungen in d. Wadenmuskulatur.		11 h. 2' »	
11 h. 5' bis 11 h. 20' Heftige, anhaltende clon. Zuckungen in d. ganzen Extremität.		11 h. 5' »	
		11 h. 8' Erste schwache Zuckung in d. Zehen.	
11 h. 22' bis 11 h. 25' clon. Zuckungen in d. Wadenmuskulat.		11 h. 20' Zuckungen i. d. Wadenmuskulatur.	
11 h. 30' bis 11 h. 37' Heftige, krampfhafte Zuckungen, anhaltend in d. Zehen.		11 h. 25' Ruhe.	
		11 h. 30' —	
11 h. 40'	21	11 h. 40'	22
12 h. 10'	18	12 h. 10'	20
12 h. 20' Es ist keine Zuckung mehr erfolgt.	16	12 h. 20'	19

Versuch 12.

Zeit.	5,85 % Kochsalzlösung.	Rollenabst. cm.	Zeit.	desgl. + Althaeaschleim 1 : 10.	Rollenabst. cm.
11 h.	Präparat eingelegt		11 h.	Präparat eingelegt.	
11 h. 5'		26	11 h. 3'		25
11 h. 15'		24	11 h. 15'		25
11 h. 21'	Zuckungen i. d. Zehen u. i. d. Fussmuskulatur.		11 h 21'	Ruhe.	
11 h. 28'	Zuckungen i. d. Wadenmuskulatur.		11 h. 28'	Ruhe.	
11 h. 29'	Ruhe.		11 h. 29'	Kleine Zehe zuckt.	
11 h. 30'		23	11 h. 30'		24 1/2
11 h. 34'	bis 11 h. 36' Tonische Zuckungen i. d. Zehen und Waden.		11 h. 34'	» » »	
11 h. 40'	Tonische Zuckungen i. d. Extremität		11 h. 40'		24
		20	11 h. 44'		
11 h. 50'		19	11 h. 50'		23
12 h.		17	12 h.		21 1/2
12 h. 20'	Es ist keine Zuckung mehr erfolgt.	14	12 h. 20'		18

B) Verminderung der Erregbarkeit sensibler Nerven bei Gegenwart von Mucilaginosa.

1. *Versuche an Reflexfröschen.* — Auch die Erregung sensibler Nerven durch chemische Agentien wird durch Mucilaginosa verzögert und gemildert. Man erkennt dies am einfachsten an Fröschen, welche decapitirt aufgehängt werden, während die Zehen einer Hinterpfote in eine chemische Lösung z. B. 0,1 % Salzsäure tauchen. Hierbei erfolgt bekanntlich nach wenigen Sekunden Zuckung, Herausheben des eingetauchten Beines und sonstige lebhafte Reflexbewegungen. Befindet sich in der Lösung aber ein Mucilaginosum (2 1/2—10 % Gummi), so tritt das Herausheben des Beines erst nach viel längerer Zeit (30—100 Sekunden) oder auch gar nicht ein. Das Experiment eignet sich sehr gut als Vorlesungsversuch. Aehnlich ist es bei Anwendung von Kochsalz und Senfoel.

Säuren.

Frosch mit durchtrenntem Rückenmarck. Grosse Zehe taucht ein in:

0,1 % HCl.				0,1 % HCl + 2 1/2 % Gummi.			
Zuckung	links	nach 6	Sekunden.	Zuckung	links	nach 50	Sekunden.
»	rechts	» 6	»	»	rechts	» 50	»
»	links	» 6	»	»	links	» 50	»
»	rechts	» 6	»	»	rechts	» 50	»

0,1 % HCl.	0,1 % HCl + 5 % Gummi.
Zuckung links nach 6 Sekunden.	Zuckung links nach 90 Sekunden.
» rechts » 6 »	» rechts » 90 »
» links » 6 »	» links » 90 »
» rechts » 6 »	» rechts » 90 »

0,1 % HCl.	0,1 % + 10 % Gummi.
Zuckung rechts nach 8 Sekunden.	Zuckung links nach 100 Sekunden.
» links » 8 »	» rechts » 100 »

0,1 % Essigsäure.	0,1 % Essigsäure + 2 1/2 % Gummi.
Zuckung rechts nach 10 Sekunden.	Zuckung rechts nach 22 Sekunden.
» links » 10 »	» links » 22 »

0,1 % Essigsäure.	0,1 % Essigsäure + 5 % Gummi.
Zuckung rechts nach 12 Sekunden.	Zuckung links nach 35 Sekunden.
» links » 12 »	» rechts » 35 »

Kochsalz.

Frosch dekapitirt. Grosse Zehe taucht ein in:

12 % ClNa-Lösung.	12 % ClNa-Lösung + 5 % Gummi.
Linke Zehe zuckt nach 6 Sekunden	Linke Zehe zuckt nach 12 Sekunden.
Rechte » » » 6 »	Rechte » » » 12 »
Zuckung nach 6 »	Zuckung nach 12 »
Hebung » 6 »	Hebung » 20 »

Frosch unversehrt.

10 % ClNa-Lösung.	10 % ClNa-Lösung + 5 % Gummi.
Linker Schenkel zuckt nach 30 Sek.	Linker Schenkel zuckt nach 90 Sek.
Rechter » » » 30 »	Rechter » » » 90 »

Senfoel.

Frosch dekapitirt.

2 Tropfen Ol. Sinapis auf 100 Wasser.

50 c.c. dieser Mischung + 50 c.c. Aqua.	50 c.c. dieser Mischung + 50 c.c. Mucilag. 5 : 100.
Linker Schenkel zuckt nach 6 Sek.	Linker Schenkel zuckt nach 20 Sek.
Rechter » » » 6 »	Rechter » » » 20 »

Frosch dekapitirt.

1 Tropfen Ol. Sinapis auf 100 Wasser.

50 c.c. dieser Mischung + 50 c.c. Aqua dest.	50 c.c. dieser Mischung + 50 c.c. Mucilag. 10 : 100.
Zuckung links nach 16 Sek.	Zuckung links nach 34 Sek.
» rechts » 16 »	» rechts » 34 »

Die gleichmässige Verteilung des Senfoels im Wasser geschah durch kräftiges Schütteln und Verreibung von Senfoel mit Talk und nachherigem Filtrieren.

2. *Die Wirkung der Mucilaginosa bei Reizung künstlich gesetzter Wunden.* Sie wurde nach der Methode von GRÜTZNER(1) geprüft. Man bringt mittels eines mit passender Führung versehenen Rasiermessers gleichmässig grosse schräge (damit die Wundränder genügend klaffen) und nicht zu tiefe (damit keine zu starke Blutung eintritt) Wunden auf der Dorsalseite des Armes an, und dann wird die Lösung der Versuchsperson bei verbundenen Augen mit einem feinen Haarpinsel aufgetragen und Zeit und Art der Reaktion (der Empfindung) notirt. Dann wird mit warmer, physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und abgetrocknet und ein neuer Versuch kann beginnen. Es wurden Salze, Säuren und Senfoel für sich und bei Gegenwart eines Mucilaginosum geprüft. Als solches diente Gummi arabicum, da die früheren Versuche keinen Unterschied gegenüber andern Schleimstoffen ergeben hatten.

1. SALZE.

5,84 % ClNa in Wasser (1 Molekular)

3 h. 10'. Wunde mit dieser Lösung mit einem feinen Haarpinsel bestrichen. Nach 24 Sekunden beginnt brennendes Gefühl, das sich allmählig steigert und nach 60" zum heftigen Schmerze wird. Der Versuch auf beiden Armen abwechselnd öfters wiederholt, ergiebt die gleichen Resultate.

5,84 % ClNa in Wasser + 5 % Gummi

3 h. 30" Wunde mit dieser Lösung mit einem feinen Haarpinsel bestrichen; nach 45" prickelndes Gefühl, das nicht intensiver wird, und das sich auch bei längerer Dauer des Versuches (3') nicht bis zum Schmerze steigert. Versuch öfters wiederholt.

2,9 % ClK in Wasser (1/2 Molekular)

11 h. 11' Sofort beissender Schmerz, der ganz unerträglich ist. (Mehrmals wiederholt).

2,9 % ClK in Wasser + 5 % Gummi

11 h. 30' Nach 10" stechendes Gefühl das ganz allmählig zunimmt, sich aber nicht bis zur Unerträglichkeit, auch nach 75" nicht steigert.

2. SALZSÄURE.

0,5 % HCl in Wasser

20 h. 31' Direkt nach Bestreichen der Wunde ganz intensiver Schmerz, so dass die Versuchsperson sofort den Arm zurückzieht. Die gleichen Ergebnisse bei öfterer Wiederholung der Versuche in abwechselnder Reihenfolge.

0,5 % HCl in Wasser + 5 % Gummi

10 h. 42'. 1 % HCl davon 50 c.c. mit 50 c.c. Mucilago Gummi arabici 10 : 100 verdünnt. Nach Verlauf von 12 Sekunden prickelndes Gefühl, dass sich nicht bis zum ausgesprochenen Schmerze steigert, obwohl die Flüssigkeit stets 2-3 Minuten auf der Wunde blieb.

(1) *Ueber die chemische Reizung sensibler Nerven.* PFLÜGER'S Archiv 58, p. 76 (1894).

3. Senfoel.

1/2 Tropfen auf 100 Wasser
11 h. 30'. Nach 10 Sekunden sofort Schmerz, der nach 12 Sekunden unerträglich ist. Öfters wiederholter Versuch.

1/2 Tropfen auf 100 Wasser + 5 % Gummi
12 h. 01'. Nach 17 Sekunden Brennen, das sich allmählich steigert, nach 30" etwas stärker wird aber auch bei längerer Dauer nicht intensiven Schmerz hervorruft.

C) Die reizmildernde Wirkung der Mucilaginosa bei Schleimhautentzündungen.

Br. Sklarek(1) hat hierüber einige Versuche an der Bindehaut des Auges und der Schleimhaut des Dünndarmes angestellt. Als Entzündungsreiz diente eine Suspension resp. Lösung von Senfoel in Wasser, welche in folgenden Weise hergestellt war. Die doppelte Anzahl der zu einem Parallel-Versuche nöthigen Tropfen Senfoel wurde mit Talk gut verrieben, das Pulver mit 100 c.c. Wasser gut durchgeschüttelt und filtriert. Vom Filtrate wurde 50 c.c. mit gleichen Teilen Wasser, die andere 50 c.c. mit gleichen Teilen Mucilago versetzt.

1. *Versuche am Auge.* — *Instillation* einiger Tropfen dieser Lösungen in die Conjunctiva ergaben constant, dass die einfache wässerige Lösung stärkere Reiz- und Entzündungserscheinungen setzte, als die schleimige Lösung, doch war der Unterschied nicht besonders auffallend.

Senfoel	Gummi	Resultat
4 gutt. : 100		heftiger Reiz
desgl. +	15 %	weniger heftiger Reiz
1 gutt. : 100		geringe Reizung
1 gutt. : 100 +	10 %	sehr geringe, vergängliche Reizung
1/2 gutt. : 100		geringe, kurz dauernde Reizung
desgl. +	10 %	keine Reizung.

Bedeutend grössere Differenzen ergaben sich bei andauernder Irrigation. Hierzu eignet sich eine von Schlösser zu solchen Zwecken angegebene Vorrichtung : Der Wölbung des Auges entsprechende, ellipsoide Glaskapseln von ca 2 1/2 cm. Längs- und 1 1/2 cm. Querdurchmesser mit eingeschmolzenen kleinen Zu- und Abflussröhrchen. Sie werden unten die Lider geschoben und mit einer, die Irrigationsflüssigkeit enthaltenden Bürette verbunden, wodurch eine konstante Ueberspülung der Bindehaut und eine fortwährende Beobachtung derselben ermöglicht ist.

(1) *Untersuchungen über die reizmildernde Wirkung der Mucilaginosa bei Entzündung.* Inaug. Dissertat. München 1900.

Senfoel	Mucilaginosum	Entzündung in	Bemerkungen
1/2 gutt. : 100		37 Min.	
desgl. +	10 % Gummi	57 »	Geringer als im Parallelfall.
1 gutt. : 100		30 »	
desgl. +	20 % Gummi	45 »	Bedeutend geringer als im Parallelfall.
1 1/2 gutt. : 100		12 »	
desgl. +	20 % Gummi		Nach 75′ noch keine Entzündungserscheinungen.
1 1/2 gutt. : 100		15 »	
desgl. +	2,6 % Rad. Althaeae	120 »	Geringer als im Parallelfall.
1 1/2 gutt. : 100		14 »	
desgl. +	2 % Stärke	26 »	

2. *Versuche an Darmschlingen.* — Hunden wurden unter Aethernarkose drei aufeinanderfolgende, durch Ligaturen getrennte Dünndarmschlingen mit je 40 c.c. folgender Lösungen gefüllt : 1. Senfoel (6 gutt. auf 100 Wasser); 2. Senfoel gleicher Concentration + Mucilaginosum; 3. Mucilaginosum oder Wasser allein. Nach einer Stunde wurde das Tier getötet und das restierende Volum, der Eiweissgehalt u. das Aussehen der Schlinge festgestellt.

	ART DER FÜLLUNG	INHALT nach 1 Std. c.c.	EIWEISS-GEHALT %	AUSSEHEN DER SCHLEIMHAUT
Hund I.				
1 Schlinge	Senfoellösung (6 gutt : 100)	85	2,8	stark gerötet und geschwellt.
2 »	Wasser	0	0	normal
3 »	Senfoellösung + 20 % Gummi	30	Spuren	schwach gerötet.
Hund II.				
1 Schlinge	Senfoellösung obiger Concentration	93	3,2	stark geschwellt und intensiv gerötet.
2 »	Mucilago Salep.	0	0	normal.
3 »	Senfoellösung + Mucilago Salep.	35	1,3	mässig geschwellt u. gerötet.
Hund III.				
1 Schlinge	Senfoellös. + 2 % Stärke	60	2,3	stark gerötet und geschwellt.
2 »	2 % Stärke	5	0	normal.
3 »	Senfoellösung	65	2,6	stark gerötet und geschwellt.

In diesen Versuchen zeigte Gummi arabicum bei Hund I den stärksten Effekt : Die Senfoelschlinge war stark entzündet (gerötet und geschwellt), das restierende Volumen betrug 85 c.c. also bedeutend mehr als eingefüllt worden war. Die Flüssigkeit gerann nach einer Stunde spontan zu einer

dicken Gallerte, und die Eiweissbestimmung ergab 2,83 %, sie characterisirte sich mithin als entzündliches Exsudat. Die Senfoel-Gummi-Schlinge hingegen war nur mässig gerötet, und kaum wahrnehmbar geschwellt, ihr Volum war 30 c.c., also weniger als eingefüllt war. Die Flüssigkeit enthielt nur Spuren von Eiweiss, gerann auch nicht, war also nicht als Exsudat anzusprechen, sondern grösstenteils als Rest der injicirten Flüssigkeit, welche an der Resorption durch das Mucilaginosum verhindert worden war. Am unbedeutendsten war der Erfolg bei Stärkekleister. Zur Erklärung sei auf die Thatsache hingewiesen, dass in der Senfoel-Stärke-Schlinge gar keine Stärke und selbst nicht einmal mehr Zucker nachweisbar war. Es muss wohl also durch den Reiz des Senfoels eine reichliche Sekretion von saccharificirendem Darmsaft stattgefunden haben, wodurch die Stärke sehr rasch ihre Eigenschaft als Mucilaginosum einbüsste.

Die therapeutische Verwendung der Mucilaginosa bei Reizzuständen der Schleimhäute erscheint durch diese Versuche gerechtfertigt. Die Mucilaginosa unterstützen hierbei die bereits vom Organismus in Form einer reichlichen Schleimsekretion eingeleitete Schutzmassregel oder suchen selbe bei völligen Verluste der deckenden und secernirenden Elemente gänzlich zu ersetzen. Wenn dieses im Darme, zumal in den unteren Teilen desselben geschehen soll, so werden Gummiarten, und Pflanzenschleime den Stärke haltigen Mitteln vorzuziehen sein, da erstere nur langsam, oder gar nicht verändert werden und nach Untersuchungen in VOIT's Laboratorium (1) in beträchtlichen Mengen unresorbirt im Kothe wieder erscheinen.

D) BEZIEHUNGEN ZWISCHEN MUCILAGINOSA UND ABFÜHRENDER WIRKUNG.

Bei den Versuchen von HESS (2), BRANDL u. TAPPEINER (3) an Magenfistelhunden, deren Darm durch einen mässig gefüllten Kautschukballon abgesperrt war, zeigte sich u. a., dass alle in sonst wirksamer Gabe gereichten Abführmittel ihre Wirkung versagten. Die Diarrhoe trat erst ein, nachdem der Ballon wieder entleert war (4). Diese Beobachtungen lassen

(1) Zeitschrift für Biologie. Bd. 10.

(2) Deutsches Archiv f. kl. Med., Bd. 40, S. 93.

(3) Archiv f. experimentelle Pathol. u. Pharmak., Bd. 26, S. 177.

(4) In den vielen in dieser Art unternommenen Versuchen, war eine Ausnahme von dieser Regel nur zu beobachten, einmal unter fünf von Hess mit cholsaurem Natron angestellten Versuchen, bei dem indess der Beweis, dass der Ballon sicher abgeschlossen hat, nicht erbracht ist; ferner einmal in zwei mit Convolvulin angestellten Versuchen, und in zwei von WUCHER mit 35 und 25 c.c. Extractum fluidum Fol. Sennae ausgeführten,

sich am einfachsten durch die Annahme erklären, dass eine im Jenunum erregte peristaltische Bewegung sich nicht über den ganzen Dünndarm, resp. den Dickdarm fortpflanzt, sondern wiederholt angeregt werden muss, um eine Wirkung nach Aussen in Form eines diarrhoischen Stuhles nach sich zu ziehen. Infolge dessen müssen die Abführmittel neben ihrer Eigenschaft örtlich Peristaltik anzuregen, auch die zweite, bereits früher von SCHMIEDEBERG(1) in anderer Form betonte Eigenschaft besitzen, für sich selbst oder in Folge Beimischung kolloider Stoffe schwer resorbirbar zu sein.

Dass in der That diese letztere Bedingung zur ersten hinzutreten muss, um abführende Wirkung hervorzurufen, konnte J. WUCHER(2) an einem Magenfistelhunde von nahezu 20 Kilo Körpergewicht, der auch zu dessen später zu erwähnenden Versuchen über Resorption von Chloralhydrat diente, darthun.

Versuch	ZEIT DER GABE	ART DER MITTEL	APPLIKATIONSORT	EFFEKT
1.	10 h. 30′	15,0 Citronsäure + 60,0 Wasser	Magen	bis Abend kein Stuhl.
2.	11 h. 10′	10,0 Citronsäure + 60,0 Wasser + 30 °/o Gummi arab.	Magen	4 Uhr nachmitt. starke Diarrh.
3.	11 h. 10′	15,0 Citronsäure + 60,0 Wasser + 30 °/o Gummi arab.	durch den Pylorus oberhalb des mit 20 c.c. gefüllten u. 90 cm. vom Pylorus weg im Darm fixirten Ballons.	bis Abends 7 1/2 Uhr kein Stuhl
4.	11 h, 30′	10,0 Citronsäure + 60,0 Wasser + 30 °/o Gummi arab.	in gleicher Weise eingeführt. Ballon sodann entleert, u. nach 1/4 Stunde wieder mit 35 c.c. Wasser gefüllt.	nach 12 Uhr Mittags, starke Diarrhoe.

Versuch 1. zeigt die Wirkungslosigkeit der in einfacher wässriger Lösung gegebenen Citronensäure.

Versuch 2 zeigt die Wirkung des zugesetzten Mucilaginosums;

noch nicht veröffentlichten Versuchen. Da es sich hier um Stoffe handelt, welche auch vom Blute aus Durchfall erzeugen, dürfte die eingetretene Diarrhoe wohl auf einen Uebergang dieses Stoffes in das Blut durch Resorption aus dem Darm zurückzuführen sein, welche zumal in den beiden Versuchen mit Extr. fluid. Sennae durch die Anwesenheit des Alkohols begünstigt war.

(1) Grundriss, 1883, S. 33.

(2) WUCHER : *Ueber die Beziehungen der Mucilaginosa zu Resorption und abführender Wirkung*. Inaug. Dissertat., München, 1900.

Mucilaginosum allein für sich hatte bei diesem Hunde keine abführende Wirkung.

Versuch 3 demonstrirt die Erfolglosigkeit, wenn das Reizmittel und Mucilaginosum nicht den ganzen Darm beeinflussen kann.

Versuch 4 thut dar, dass der negative Ausfall von 3 nicht in einer Störung gesucht werden kann, die in der Anwesenheit des gefüllten Ballons als solcher begründet wäre; die direkt in den Darm vorgenommene Applikation hat im Gegentheil die abführende Wirkung viel früher als bei Darreichung in den Magen erscheinen lassen.

Die Versuche bilden einen guten Beleg für die eigentümliche Thatsache, dass die Mucilaginosa trotz Abschwächung der Erregbarkeit und Erregung (nach den in A—C geschilderten Erfahrungen) die abführende Wirkung durch Prolongirung des Reizes infolge Verzögerung der Resorption des Mittels herbeiführen, wobei wohl auch eine Verzögerung der Resorption des Wassers, und des sonstigen Darminhaltes mithelfend hinzutreten wird. Die Combination : peristaltisches Reizmittel + Mucilaginosum wirkt mithin nach allem ähnlich den sog. Mittelsalzen, welche im Gegensatz zu den viel stärker reizenden andern Neutralsalzen trotzdem viel leichter Durchfall hervorrufen, weil sie schwerer resorbirbar sind und ausserdem auch eine grosse Menge Wasser molekular-chemisch zu binden und an der Resorption zurückzuhalten vermögen.

II. — Beeinflussung der Resorption durch Mucilaginosa.

A) Versuche an Magen- und Darmfisteln.

Ueber die **Resorption im Magen** aus schleimigen Lösungen hat bereits J. Brandl in seiner Arbeit über Resorption und Sekretion im Magen (1) eine genügende Anzahl von Versuchen an einem Magenfistelhunde, dessen Pylorus durch einen Kautschukballon verschlossen war, angestellt. Die Resorption wässriger Lösungen im Magen, ist nach den Untersuchungen von Tappeiner, Brandl, v. Mering u. A. eine unbedeutende, nur bei concentrirteren Lösungen kommt sie einigermassen in Betracht. In Brandl's Versuchen konnten daher auch, um den eventuellen hemmenden Einfluss der Mucilaginosa zu konstatiren, nur concentrirtere Lösungen verwendet werden. Die Aufenthaltsdauer im Magen betrug 2 Stunden, das Volumen der Lösung jedesmal 150 c.c.

(1) Zeitschrift für Biologie, **29**, 298.

	EINGEFÜHRT		RESORBIRT	
	in gr.	in %	in gr.	in % der eingeführte Menge
1. Jodnatrium + Wasser.	7,5	5	0,82	10,93
2. » + »	7,5	5	0,81	10,80
3. » + » + 17 % Gummi arab.	7,5	5	0,02	0,26
4. » + 2 1/2 % Stärke	7,5	5	0,04	0,53
5. » + Inf. Althaeae 10 : 150 . . .	7,5	5	0,12	1,60
6. Pepton + Wasser	22,5	15	2 52	11,20
7. » + 17 % Gummi	22,5	15	0,40	1,77
8. » + 2 % Stärke.	22,5	15	0 52	2,31

Man sieht aus dieser Tabelle, dass die Resorptionshemmung in ganz unerwartet starker Weise zum Ausdrucke kommt. Während aus einfach wässerigen, 15 procentigen Peptonlösungen 11,4 % des gesammten Peptons resorbirt wurden, sank durch Beigabe von Stärke oder Gummi arabicum, die Resorption auf 2,3 % bezw. 1,8 %. Noch stärker war die Herabdrückung bei den Versuchen mit Jodnatrium, das als Beispiel eines leicht quantitativ bestimmbaren Alkalisalzes gewählt wurde. Aus einer wässerigen, 5 procentigen Lösung wurden 11 % des Eingeführten resorbirt, bei Zusatz von Gummi, Stärke oder Althaeaschleim, nur 0,3, 0,5 und 1,6 %, so dass die Resorption bis zum 20 fachen herabgesetzt erscheint. Sehr bemerkenswert ist, dass auch die Sekretion des Magensaftes bei Beigabe der Mucilaginosa bedeutend geringer war als bei Anwendung einfach wässeriger Lösungen, was wohl nur auf eine *Abschwächung der die Sekretion veranlassenden Reize* bezogen werden kann.

Dass die **Resorption im Dünndarme** nach diesen Erfahrungen am Magen eine Verminderung durch Mucilaginosa erfahre, war zu erwarten, und konnte auch durch darauf hingerichtete Versuche von E. FARNSTEINER(1) und A. GEBHARD(2) an Hunden mit Darmfisteln nach THIRY-VELLA konstatirt werden. Die Verminderung betrug 21—25 % bei Peptonlösungen und 10—15 % bei Traubenzuckerlösung, ist also noch immerhin recht erheblich, wenn gleich lange nicht so bedeutend wie im Magen. Es steht das im Einklange mit den sonstigen im Münchener Institute über die Beeinflussung der Resorption im Darme gesammelten Erfahrungen. Die Ueberlegenheit des Dünndarms in Bezug auf Resorption gegenüber dem Magen ist eine ausserordentlich grosse, infolge dessen hier sowohl die

(1) Ueber die Resorption von Pepton im Dünndarm und deren Beeinflussung durch Medikamente, Zeitschrift für Biologie, **33**, 475.

(2) Nicht veröffentlicht.

resorptionshemmenden als auch die resorptionsfördernden Mittel einen viel geringeren Ausschlag geben. Von Farnsteiner wurde nebenbei ein merklich höheres Fassungsvermögen der Fistel in den Versuchen mit Mucilaginosa beobachtet, was auf eine reflectorische Erschlaffung der Muskulatur in Folge der reizmildernden Wirkung der Mucilaginosa hinweist.

1. *Versuche mit Pepton* (Farnsteiner).

1 % Lösung von Grübler's Pepton; injicirtes Volum jedesmal genau 50 c.c. Dauer der Versuche 15 Minuten. Die Fistel gehörte dem unteren Teile des Dünndarmes an, ihre Länge betrug 27 cm. Das Pepton wurde aus dem Stickstoffgehalte nach Kjeldahl's Methode bestimmt.

		Pepton		
		eingeführt	wieder erhalten	resorbiert %
I.	Wässerige Lösung	0.5	0,185	63
II.	»	»	0,170	66
III.	»	»	0,195	61
IV.	Stärkekleister von 2 %	»	0,310	38
V.	»	»	0,290	42

2. *Versuche mit Traubenzucker* (A. Gebhard).

Verwendet wurde 1 proc. wässerige Lösung von Traubenzucker, ohne und mit Zusatz von Gummi arabicum, das injicirte Volum wurde genau gemessen. Die Dauer der Versuche war 15 Minuten. Die Fistel gehörte dem unteren Teile des Dünndarmes an.

Vorher war durch einige Versuche festgestellt worden, dass eine Lösung von Gummi in Wasser Kupferoxyd beim Verfahren nach Allihn weder reduzirt, noch diese Eigenschaft durch ein 3/4 stündiges Verweilen in der Darmfistel erlangt.

Art der Lösung	Traubenzucker		
	eingeführt	resorbirt in gr.	resorbirt in %
I. 16. I. 1895. Traubenzucker + Wasser	0,496	0.212	42,7
II. 18. I. 1895. Traubenzucker + Wasser + 15 % Gummi arabic.	0,409	0,160	32,0
III. 21. I. 1895. Traubenzucker + Wasser	0,504	0,204	40,0
IV. 25. I. 1895. Traubenzucker + Wasser + 15 % Gummi arabic.	0,497	0,164	32,9
V. 25. I. 1895. Traubenzucker + Wasser	0,497	0,231	46,5

B) Versuche mit per os gegebenen Chloralhydrat.

Die im Vorausgegangenen vorgeführten Versuche ergaben eine sehr bedeutende Hemmung der Resorption im Magen durch Mucilaginosa.

Nach übereinstimmenden Befunden aller neueren Untersucher wird indess überhaupt im Magen zumal von verdünnten Lösungen nur wenig resorbirt, dieselben treten vielmehr sehr rasch in den Dünndarm. Da aber hier die Hemmung der Resorption durch Mucilaginosa relativ geringer ist, so kann es fraglich erscheinen, ob dieselben bei der gewöhnlichen Aufnahme von Flüssigkeiten und daringelösten Stoffen per os eine grössere praktische Bedeutung besitzt.

Um über diese Frage ein Urteil zu gewinnen, wurden zunächst Versuche mit Chloralhydrat, per os gegeben, angestellt. Dieses Mittel wurde gewählt, weil sich bei ihm die Grösse der Resorption an der Intensität der Wirkung beobachten lässt und bereits aus früheren Versuchen bekannt war, dass dieses Mittel im Magen allein (bei Verschluss des Polyrus durch den Kautschukballon) nur in sehr geringem Masse resorbirt wird (1).

Die Versuche wurden von E. Liebert (2) an zwei Hunden ausgeführt. Sie bekamen 24 Stunden vor jedem Versuche nichts zu fressen, sodass man annehmen durfte, dass Magen und Darm leer seien. Zwischen den einzelnen Versuchen wurde mindestens eine Pause von 3 Tagen gelassen. Das Medikament wurde per os durch die Schlundsonde verabreicht. Nachdem durch einige Vorversuche diejenige Dosis festgestellt war, welche nötig war für jeden Hund, um ihn in tiefe Narkose zu versetzen, wurde mit den eigentlichen Versuchen begonnen.

Hund A. (Gewicht 6,8 kgr.)

Ohne Mucilaginosum.

Versuch I.

2 h. 50' Einführung von 40 c.c. Chloralhydratlösung mit einem Chloralhydratgehalte von 3,0 gr. Nachspülen mit 20,0 c.c. destill. Wassers.

2 h. 55' tritt starkes Taumeln ein.

2 h. 57' stürzt der Hund zusammen und versinkt in tiefe Narkose, aus der er nach 3 Stunden noch nicht zu erwecken ist. Reflexe erhalten, aber sehr verlangsamt.

Mit Mucilaginosum.

Versuch II.

3 h. Einführung von 3,0 Chloralhydrat, gelöst in 40,0 c.c. 15 %iger *Gummilösung*. Nachspülen mit 20,0 c.c. reiner Gummilösung.

3 h. 5' tritt starkes Taumeln ein.

3 h. 7' bricht der Hund zusammen, um in tiefe Narkose zu versinken, aus der er nach 3 Stunden noch nicht zu erwecken ist. Reflexe sind sehr verlangsamt.

---

(1) Tappeiner : *Ueber Resorption im Magen.* Zeitschr. f. Biolog., **16**, 503.

(2) *Ueber die Beeinflussung der Wirkung von Chlorhydrat durch Mucilaginosa.* Inaug. Dissert., München, 1898.

Versuch III.

4 h. Einführung von 3,0 gr. Chloralhydrat gelöst in 300,0 c.c. Wasser. Nachspülen mit 20,0 c.c. Wasser.

4 h. 7' tritt Taumeln ein, das rasch stärker wird.

4 h. 10' versinkt der Hund in tiefen Schlaf, während dessen die Reflexe gut erhalten sind.

6 h. ist der Hund wieder ziemlich zu erwecken, kann jedoch noch nicht wieder aufstehen.

Versuch IV.

3 h. 45' Einführung von 300,0 c.c. einer 15 %igen *Gummilösung*, enthaltend 3,0 gr. Chloralhydrat. Nachspülen mit 20 c.c. reiner 15 %iger Gummilösung.

4 h. 3' (nach 18 Min.) tritt Taumeln ein.

4 h. 10' (nach 25 Min.) wird das Taumeln so stark, dass der Hund sich nur mit grösster Mühe auf den Beinen halten kann. Er stürzt zusammen, rafft sich aber nochmals auf.

4 h. 12' (nach 27 Min.) versinkt der Hund in tiefen Schlaf, während dessen die Reflexe gut erhalten sind.

6 h. ist der Hund wieder ziemlich zu erwecken.

Versuch V.

3 h. 45' Einführung von 3,0 gr. Chloralhydrat, gelöst in 500,0 c.c. einer 6 %igen *Gummilösung*. Nachspülen mit 20,0 c.c. dieser Lösung.

4 h. 15 (nach 30 Min.) legt sich der Hund hin, und verfällt in leichten Schlaf, aus dem er sofort wieder zu erwecken ist. Es gelingt ihm jedoch nur mit der grössten Mühe auf die Beine zu kommen, und er bricht sogleich wieder zusammen um wieder einzuschlafen. Er ist auch weiterhin gut zu erwecken, kann jedoch nicht mehr aufstehen.

5 h. 5' (nach 1 St. 20') gelingt das Aufstehen wieder, doch bricht er nach einigen Schritten abermals zusammen. Von diesem Zeitpunkte an wird der Hund allmählig munterer.

5 h. 50' (nach 2 St. 5') ist nur mehr beim Gehen ein leichtes Taumeln zu beobachten.

Versuch VI.

3 h. 47' Einführung von 3,0 gr. Chloralhydrat, gelöst in 500,0 c.c. 8 1/2iger Althæaschleimlösung. Nachspülen mit mit 20,0 c.c. dieser Schleimlösung.

Versuch VII.

3 h. 23' Einführen von 3,0 gr. Chloralhydrat, gelöst in 500,0 c.c. Wasser. Nachspülen mit 20 c.c. Wasser.

3 h. 41' (nach 18 Min.) tritt leichtes Taumeln ein, das allmählich stärker wird.

3 h. 50' (nach 27') legt er sich zum erstenmale hin, und beginnt zu schlafen, es gelingt ihm jedoch, wenn man ihn erweckt, wieder aufzustehen.

3 h. 53' (nach 30 Min.) legt er sich wieder hin, und ist

4 h. 7' (nach 44 Min.) wohl noch zu erwecken, steht aber nicht mehr auf. Allmählich verfällt der Hund in tiefen Schlaf, aus dem er nicht zu erwecken ist; die Reflexe sind gut erhalten.

5 h. (nach 1 St. 37') befindet er sich noch in tiefem Schlafe, der dann allmählich wieder an Tiefe abnimmt

6 h. 30' (nach 3 St. 7') ist er wieder vollständig munter, doch ist der Gang noch etwas unsicher.

4 h. 7′ tritt leichtes Taumeln ein.

4 h. 10′ (nach 23 Min.) legt sich der Hund hin, steht aber wieder von selbst auf.

4 h. 15′ (nach 28′) wird das Taumeln etwas stärker, doch läuft er ziemlich munter umher. Er legt sich noch einigemale hin, steht aber stets sofort von selbst auf.

3 h. 42′ (nach 55 Min.) fängt der Hund an, zu schlafen, erhebt sich aber wenn man ihn anrührt, sofort wieder.

Dasselbe wiederholt sich in Zwischenräumen von einigen Minuten, stets steht der Hund bei leichtem Berühren sofort wieder auf.

6 h. 30′ (nach 2 St. 48′) ist der Hund wieder vollständig munter, nur beim Laufen ist noch ganz leichtes Taumeln zu bemerken.

Hund B. (Gewicht 7,7 kgr.)

Ohne Mucilaginosum.

I. Versuch.

3 h. 55′ Einführen von 4,4 gr. Chloralhydrat, gelöst in 500,0 c.c. Wasser. Nachspülen mit 20,0 c.c. Wasser.

4 h. 18′ (nach 23 Min.) tritt leichtes Taumeln ein.

4 h. 23′ (nach 28 Min.) legt sich der Hund hin und schlaft ein, erhebt sich jedoch wieder, wenn man ihn aufstösst.

4 h. 27′ (nach 32 Min.) bricht er wieder zusammen und versinkt in ziemlich tiefen Schlaf, während dessen die Reflexe gut erhalten sind.

6 h. 10′ (nach 2 St. 15′) ist der Hund noch nicht zu erwecken.

Mit Mucilaginosum.

II. Versuch.

2 h. 55′ Einführen von 4,4 gr. Chloralhydrat gelöst in 500,0 c.c. 3 %iger *Stärkelösung.* Nachspülen mit 20 c.c. dieser Stärkelösung.

3 h. 20′ (nach 25 Min.) ist leichtes Taumeln zu bemerken.

3 h. 23′ (nach 28 Min.) bricht der Hund zum erstenmale hinten zusammen. Von

3 h. 28′ ab (nach der 33 Min.) geschieht dies öfters, doch rafft er sich stets sofort wieder auf.

3 h. 33′ (nach 38 Min.) bricht er zum erstenmale vollständig zusammen, fängt aber wieder an umherzulaufen.

3 h. 38′ (nach 43 Min.) legt er sich hin und fängt an zu schlafen, ist aber leicht zu erwecken, worauf er wieder aufsteht. Dasselbe wiederholt sich alle 3-5 Min.

4 h. 20′ (nach 1 St. 25′) ist sowohl bezüglich des Taumelns als auch der Schläfrigkeit eine Verminderung zu bemerken, und die Wirkung des Chloralhydrats verliert sich von diesem Zeitpunkte an allmählich.

V. Versuch.

4 h. 13′ Einführung von 4,4 gr. Chloralhydrat gelöst in 500,0 c.c. Wasser. Nachspülen mit 20 c.c. Wasser.

4 h. 40′ (nach 27 Min.) ist leichtes Taumeln zu bemerken, das allmählich stärker wird.

4 h. 54′ (nach 41 Min.) bricht der Hund zum ersten Male zusammen, steht jedoch wieder auf.

4 h. 58′ (nach 45 Min.) legt er sich hin, steht jedoch, wenn man ihn energisch berührt, wieder auf. Er legt sich jedoch stets gleich wieder hin.

5 h. 10′ (nach 57 Min.) gelingt ihm das Aufstehen nur mit grösster Mühe und er bricht sofort wieder zusammen, und steht dann auch auf heftiges Schütteln nicht mehr auf. Er versinkt allmählich in tiefen Schlaf.

6 h. 30′ (nach 2 St. 17′) ist er noch kaum wieder zu erwecken.

III. Versuch.

3 h. 55′ Einführung von 4,4 gr. Chloralhydrat, gelöst in 500,0 c.c. 1 %iger *Salepösung*. Nachspülen mit 20 c.c. dieser Lösung.

4 h. 40′ (nach 45 Min.) lässt sich mitunter ganz leichtes Taumeln bemerken.

4 h. 45′ (nach 50 Min.) rutscht der Hund einmal aus.

4 h. 50′ (nach 55 Min.) legt er sich hin, steht aber sofort wieder auf. Er stolpert von jetzt an öfters, und legt sich in Zwischenpausen von einigen Minuten hin, um in ganz leichten Schlaf zu versinken. Sobald er berührt wird, steht er sofort wieder auf.

5 h. 5′ (nach 1 St. 10′) lässt Taumeln und Schläfrigkeit allmählich nach, u. beides verliert sich bald vollständig.

6 h. (nach 2 St. 5′) ist nichts Abnormes mehr zu bemerken.

IV. Versuch.

3 h. 25′ Einführung von 4,4 gr. Chloralhydrat gelöst in 500,0 c.c. 15 %iger *Gummilösung*. Nachspülen mit 20,0 c.c. dieser Lösung.

3 h. 45′ (nach 20 Min.) ist leichtes Taumeln zu bemerken, das allmählich etwas stärker wird.

4 h. 05′ (nach 40 Min.) bricht der Hund zum ersten Male zusammen, und fängt an zu schlafen; steht aber, wenn man ihn leicht berührt, wieder auf. Dasselbe wiederholt sich in Pausen von 2—5 Min.

4 h. 55′ (nach 1 St. 30′) geht die Chloralhydratwirkung allmählich zurück.

Diese Versuche ergeben folgendes: Concentrirte Lösungen von Chloralhydrat (3,0 zu 60 bis 300 c.c. Wasser) wurden in ihrer Resorption resp. Wirkung durch Gegenwart von Mucilaginosa nicht merkbar behindert. Bei verdünnteren Lösungen hingegen (3,0—4,4 Chloralhydrat auf 500 c.c. Wasser) traten bei Gegenwart von Mucilaginosa sowohl die ersten Symptome (Ataxie der Bewegungen) sehr viel später auf, und war der

schliesslich erreichte höchste Grad der Wirkung ein erheblich geringerer (meist nur leichter Schlaf, keine tiefe Narkose). Der Grund, warum bei concentrirten Lösungen von Chloralhydrat kein Unterschied zu bemerken war, dürfte hauptsächlich darin zu suchen sein, dass die concentrirte Lösung trotz den anwesenden Mucilaginosa die Magenschleimhaut noch so stark reizte, dass einerseits die Resorption (im Magen) gefördert, anderseits durch Eintritt reichlicher Sekretion die schleimige Lösung zu verdünnt wurde, um noch erheblich hemmend zu wirken.

C) Versuche mit Wasser.

Ausser gelösten Arzneimitteln (Chloralhydrat) wird auch das per os gereichte Wasser durch zugesetzte Mucilaginosa an der Resorption gehindert. Derartige Versuche wurden auf meine Veranlassung von cand. med. A. Probst, und E. Fränkel (1) an sich selbst angestellt, indem sie die Harnmengen massen, welche nach einem um 7 Uhr morgens genommenen kleinen Frühstück, 1/2 Tasse Kaffee mit einem Brödchen, und einem Liter reinen oder mit Mucilaginosa versetzten Wassers in den nächstfolgenden 5 Stunden gelassen wurden. Die Versuchsperson verblieb während der Versuchsstunden im selben gleichmässig temperirten Zimmer, bei leichter geistiger Arbeit; die ganze Lebensweise war in der ganzen Versuchszeit eine gleichmässige.

	8 Uhr	9 Uhr	10 Uhr	11 Uhr	12 Uhr	Summas.
Frühstück allein, 24. V. 1897	37	45	70	22	31	205
» » 25. V. »	25	41	33	45	43	187
» » 27. V. »	25	46	44	65	28	203
» » 2. VI. »	47	65	76	30	26	244
» » **Mittel**	**33**	**49**	**56**	**41**	**32**	**220**
Frühstück + 1 L. Wasser, 1. VI. 1897	31	620	246	121	95	1113
» » 26. V. »	65	677	180	197	15	1204
» » 5. VI »	110	530	426	225	114	1415
» » **Mittel**	**69**	**609**	**284**	**181**	**75**	**1264**
1 L. Muc. Althaeae 10 : 100, 29. V. 1897	50	150	400	120	85	805
» » » »	66	180	376	104	135	855
1 L. Muc. Gummi arab. 15 : 100, 6. VI.	35	240	106	103	180	664
1 L. Amyl. Tritici 2 : 100, 12. VI.	56	171	240	25	37	529
» » 3 : 100, 18. VI.	65	102	164	114	74	519
» » 4 : 100,	72	93	182	104	47	492
1 L. Muc. Tub. Salep. 1 : 100, 23. VI.	214	125	187	102	98	726
» » » 2 : 100, 29. VI.	107	33	114	112	147	413

(1) *Versuche über die Verhinderung der Wasserresorption durch Mucilaginosa.* Inaug. Dissert., München, 1898.

Der Einfluss des Mucilaginosum ist augenscheinlich : Die innerhalb der ersten fünf Stunden ausgeschiedene Harnmenge ist auf die Hälfte oder zwei Drittel herabgesetzt, und das Maximum der Ausscheidung fällt nicht in die zweite Stunde wie bei den Wasserversuchen, sondern in der Mehrzahl der Fälle auf die dritte. Nach Mucilago Tubera Salep erfolgte ausserdem beidemale eine anhaltende Verstopfung, welche durch Ricinusoel gehoben wurde.

Da die in diesen Versuchen verwendeten Mucilaginosa nicht unverändert resorbiert worden sein konnten, ist auch die Beeinflussung der Wasserausscheidung nicht als eine resorptive Wirkung (1) sondern als eine örtliche Wirkung auf den Verdauungskanal aufzufassen, welche aber nicht mit Notwendigkeit auf eine direkte Hemmung der Resorption bezogen zu werden braucht.

D) Versuche über Retention des Mageninhalts durch Mucilaginosa.

Den vorstehenden Versuchen mit Wasser und mit Chloralhydrat kann natürlich entgegen gehalten werden, dass die durch die Mucilaginosa bewirkte verzögerte Aufnahme dieser Stoffe in das Blut lediglich dadurch zu Stande gekommen sei, dass diese Mittel den Uebertritt des Wassers und der Chloralhydratlösung vom Magen in den Darm gehemmt haben, also den Uebertritt in jenen Teil des Verdauungskanals, der nach den bereits erwähnten Versuchen bei der Resorption hauptsächlich beteiligt ist.

Von Moritz (2) wurde gefunden, dass von Jodkalium 20 Minuten nach der Einnahme im ausgeheberten Mageninhalt bedeutend mehr sich noch vorfand, wenn dasselbe in einem dicklichen Gerstenschleim als wenn es in anderen Vehikeln z. B. in Milch genommen wurde. Der Versuch ist indess zu vereinzelt, um in bestimmter Weise verwertet werden zu können.

Ich habe deshalb Herrn cand. med. Rott (3) veranlasst, dieser Frage in systematischer Weise näher zu treten, durch die Bestimmung der Flüssigkeitsmenge, welche eine Stunde nach Aufnahme von einem Liter reinen oder mit Mucilaginosa versetzten Wassers im Magen noch enthalten ist. Als Versuchsperson diente ein junger Mann; die Aufnahme erfolgte Morgens gleichzeitig mit einer Tasse Milch-Kaffee (300 c.c.) und einer

(1) Nach den Versuchen von Spiro (Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 4) erfolgt bei direkter Einverleibung von colloidalen Stoffen in das Blut sogar umgekehrt eine Erhöhung der Diurese.

(2) *Ueber die Beziehungen zwischen Arzneien und Magen.* Münch. med. Wochenschrift, 1898, 1521.

(3) Inaug. Dissertation. München 1900.

Semmel. Die Bestimmung des Volumens geschah nach einer Methode, die sich mir bereits bei meinen Untersuchungen über Resorption im Magen bewährt hatte, und die dann von W. JAWORSKI(1) und KADNER(2) zu therapeutischen und diagnostischen Untersuchungen verwendet wurde.

Die Versuchsperson trinkt am Schlusse der Stunde 100 c.c. einer schwer resorbirbaren und quantitativ leicht nachweisbaren Salzlösung, z. B. Glaubersalzlösung von 5,7 %. Um die Mischung der Salzlösung mit dem Mageninhalte herbeizuführen, wälzt sie sich dann 5 Minuten lang auf dem Boden von einer Seite zur anderen.

Sodann wird mittels Schlundsonde eine gemessene Quantität Mageninhalt (I) ausgehebert, die Prozedur der Mischung durch Wälzen wiederholt, und eine zweite gemessene Quantität Mageninhalt (II) heraufgeholt. In beiden wird die Menge des schwefelsauren Natrons analytisch als Baryumsulfat bestimmt, und daraus die Verdünnung, welche die eingeführte Salzlösung durch den Mageninhalt erfahren hat, mit anderen Worten dieser selbst, in einfacher Weise berechnet. Die Uebereinstimmung in den Analysen der beiden ausgeheberten Proben, giebt die Garantie, dass die Mischung der Salzlösung mit dem Mageninhalte eine gleichmässige war.

Art der Lösung.	Mageninhalt in c.c. nach Abzug der Salzlösung berechnet aus : I.	II.
Wasser + Gummi arabicum . .	444	425
Wasser	519	537
Wasser + Amylum Tritici 3 % .	754	777
Wasser + Amylum Solani 20 % .	580	575
Wasser	354	348
Mucilago Salep 1 %	696	711
Wasser	344	382
Althaea 1 : 10	365	410

Die Tabelle zeigt, dass eine *Retention im Magen* nur bei den concentrirteren *Mucilaginosa* (Stärkekleister und Salepschleim) *in geringem Umfange* zu beobachten war, sie fehlte bei Mucilago Gummi arabici, Althaeaschleim, und kann mithin nicht die Ursache der verzögerten Resorption des Chloralhydrats und des Wassers in LIEBER's und FRÄNKEL's Versuchen gewesen sein.

E) VERSUCHE MIT DIREKT DEM DARME EINVERLEIBTEN CHLORALHYDRAT.

Um indess einen direkten Einblick in die Stärke zu bekommen, mit der schleimige Stoffe die Resorption von Arzneimitteln im Dünndarme zu

(1) Zeitschrift für Biologie, Bd. 18, 427, und Wiener med. Wochenschrift 1883, N° 12.

(2) Deutsch. med. Wochenschr. 1898-202.

hemmen vermögen, habe ich J. Wucher (1) veranlasst, die Chloralhydratversuche an einem Hunde zu wiederholen, dem eine Magenfistel nahe am Pylorus angelegt war, und dadurch das Mittel mittels einer weichen Sonde direkt in den Darm gebracht werden konnte.

Der Hund hatte ein Körpergewicht von nahezu 20 Kilo. Er hungerte 24 Stunden vor jedem Versuche, sodass man annehmen konnte, dass sein Dünndarm leer war. Zwischen den einzelnen Versuchen wurde mindestens eine Pause von 3 Tagen gelassen.

			Anfang und Ende des Maximums d. Wirkung in Minuten, nach Darreichung des Mittels.	Art des Maximums.
8. VI.	4,5 Chloral : 90 Wasser	. . . . . .	10—20	tiefe Narkose, sämtl. Reflexe erloschen.
13. VI.	» »	+ 20 % Gummi	14—17	leichte Narkose, Reflexe nur wenig herabgesetzt.
23. VI.	» »	+ 2.5 % Stärke	16—18	Somnolenz mit Störung der Coordination.
27. VI.	» »	+ 10 % Althaea	17—19	desgl.
4. VII.	» »	. . . . . .	16—26	tiefe Narkose, Reflexe erloschen, nur Cornealreflexe ganz schwach zu erhalten.
12. VII.	» »	+ 1.5 % Salep.	29—35	Schlaf. Reflexerregbarkeit
17. VII.	4,5 Chloral : 450 Wasser	. . . . . .	14—42	tiefe Narkose, Reflexe aufgehoben.
22. VII.	» »	+ 10 % Althaea	25—45	Narkose, Schmerz- u. Cornealreflex herabgesetzt.
31. VII.	» »	+ 20 % Gummi	32—50	desgl.
3. VIII.	» »	. . . . . .	17—46	tiefe Narkose, Reflexe erloschen.

In diesen Versuchen tritt uns zunächst die merkwürdige Thatsache entgegen, dass die einprozentige, wässerige Chlorallösung viel länger dauernde Narkose gleicher Tiefe bewirkt hat, als die fünfprozentige.

In Liebert's Versuchen, mit Einverleibung in den Magen, gab sich eine derartige Verschiedenheit nicht zu erkennen. Der Grund dürfte darin zu suchen sein, dass die direkt in den Darm gebrachte, concentrirte Lösung die empfindliche Darmschleimhaut alsbald im Resorptionsvermögen soweit schädigte, dass nur im Anfang eine zur Erzeugung tiefer Narkose hinreichende Menge des Narcoticum resorbirt wurde, die zur Unterhaltung derselben nöthigen weiteren Mengen aber unresorbirt blieben. Eine in den Magen einverleibte concentrirte Lösung hingegen erregt dort zunächst reichliche Sekretion, und gelangt erst dann allmählig in nicht mehr schädigender Verdünnung in den Darm, wo sie derselben

(1) A. a. O.

stetigen Resorption unterliegt, wie eine direkt eingespritzte einprozentige Lösung.

Der Einfluss zugesetzter Mucilaginosa machte sich in besonders starker Weise bei der concentrirten Lösung geltend. Statt tiefer Narkose mit Aufhebung aller Reflexe kam es nunmehr nur zu Somnolenz oder leichterem Schlafe. Bei der verdünnten Lösung zeigte sich die Stärke der Wirkung auffällig verändert, dafür aber der Eintritt der Wirkung bedeutend hinausgeschoben.

Die Versuchsreihen *D)* und *E)* zeigen mithin übereinstimmend, dass *die Verzögerung der Resorption per os eingeführter Arzneimittel und Flüssigkeiten durch Mucilaginosa nicht auf Retention im Magen, sondern auf Hemmung der Aufsaugung im Darme beruht.*

III. — Erklärung.

Die aufgeführten Versuche erweisen zur Genüge, dass die Eingangs erwähnte Anwendung und Empfehlung der Schleimstoffe 1. als reiz- und entzündungshemmende Mittel bei Entzündungen, bei Vergiftungen mit ätzenden und scharfen Stoffen und bei Verabreichung von Arzneimitteln als Klysma, 2. als resorptionshemmende Mittel, wenn es gilt einem Mittel seine örtliche Wirkung (als Abführmittel, Adstringens, Desinficiens u. s. w.) in tieferen Teilen des Darmkanals zu sichern oder seine resorptive Wirkung (Vergiftungen) zu mildern, ihre sichere experimentelle Begründung besitzt.

Wie kommen diese Wirkungen nun zu Stande?

Die Frage hängt innig mit den Vorstellungen zusammen, die man sich von dem Zustande zu machen hat, in der derartige schleimige (colloide) Körper in den Flüssigkeiten sich befinden. Wir betreten damit ein Gebiet, in welchem eine völlige Klarheit, resp. Uebereinstimmung der Ansichten, noch nicht erzielt ist.

Nach dem heutigen Stande der physikalischen Chemie ist es wohl am wahrscheinlichsten, dass es sich nicht um wahre Lösungen, sondern um heterogene Mischungen (Suspensionen von sehr grossen Molekülen oder Molekülaggregaten) handelt. Die Erscheinung des Gelatinirens hat ferner insbesondere die Biologen zur Vorstellung geführt, dass diese grossen Complexe ein lockeres Netzwerk bilden, in dessen Maschen das Wasser und die sonstigen darin gelösten Stoffe eingeschlossen und in ihrer freien Beweglichkeit gehemmt werden. Infolge dieser « einhüllenden Wirkung » der Mucilaginosa würde dann auch die Bewegung von Arzneimolekülen verzögert und so deren massenhaftes An- und Eindringen in die Gewebe, mit anderen Worten deren örtliche und resorptive Wirkung gehemmt

werden. Ein näheres Umsehen in den bis jetzt bekannten physikalisch-chemischen Eigenschaften colloider Flüssigkeiten, ergiebt jedoch, dass *diese Vorstellung von einer Einhüllung und Hemmung der Beweglichkeit der einzelnen Arzneimolekküle nicht haltbar ist.* Schon GRAHAM(1) zeigte, dass die *Diffusion einer krystalloiden Substanz in einer steifen Gallerte* mit nahezu derselben Geschwindigkeit vor sich geht, wie in reinem Wasser. Wenn er in einem Zylinder A von 127 mm. Höhe und 87 mm. Durchmesser eine Lösung von 10 gr. Kochsalz und 2 gr. « Gelose » in 100 c.c. Wasser zur Erstarrung brachte und darüber 700 c.c. einer gleichen Gallerte ohne Kochsalz schichtete, und nach einer Woche ruhigen Stehens bei gleichmässiger Temperatur (9—10°), die Gallerte in Schichten von je 50 c.c. abtrug, und auf ihren Kochsalzgehalt untersuchte, so war die erhaltene Zahl nicht wesentlich verschieden von jenen, welche er bei der Analyse eines anderen Zylinders B. erhielt, wo 10 gr. Kochsalz gelöst in 100 Wasser mit 700 reinem Wasser überschichtet waren.

	KOCHSALZGEHALT.	
N° der Schicht.	Cylinder A (Galerte)	Cylinder B (Wasser)
1 (oberste)	0,015	0,013
5	0,082	0,081
10	0,630	0,640
14 (drittletzte)	1,203	1,527

Zu gleichen Ergebnissen kamen H. DE VRIES(2) und besonders VOIGTLÄNDER(3) in Diffusionsversuchen mit Agar-Agargallerten.

Analog der Diffusionsgeschwindigkeit zeigt sich auch die *elektrische Leitfähigkeit der Salze* in gelatinirten Lösungen wenig geändert, desgleichen die *Geschwindigkeit chemischer Reaktionen*(4), der *Gefrier- und der Siedepunkt.* Das *Wasser verdampft* von der Oberfläche gequollener (colloider) Stoffe bis auf einen kleinen Rest mit derselben Geschwindigkeit wie von reiner Wasserfläche(5).

Dass auch in flüssigen (noch nicht gelatinirten) colloiden Lösungen die Diffusionsgeschwindigkeit nicht wesentlich geringer ist, als in rein wässerigen Lösungen, kann schon aus einigen mit Mucilaginosa ausgeführten Versuchen über Diffusion durch Scheidewände (Osmose)

(1) *Liquid diffusion applied to Analysis.* Phil. Trans,, 1861, 199.

(2) Beiblätter, 1885, 160.

(3) Zeitschr. für physik. Chemie, 3, 315, 1889.

(4) Reformazkg. Zeitschr. für physik. Chemie, 7, 219.

(5) PASCHELES : PFLÜGER's Arch. f. Physiol., 67, 219.

gefolgert werden. Zunächst aus einer Angabe von GRAHAM(1). Aus einem mit 50 Wasser und 0,5 arseniger Säure beschickten Dialysator waren nach 24 Stunden 0,450 Säure in das umgebende Wasser übergetreten, aus einem mit 0,5 arseniger Säure, 50 Wasser und 5 Gummi arabicum gefüllten, unter sonst gleichen Verhältnissen 0,406, also unbedeutend weniger. Damit übereinstimmend fand PFEFFER(2) die osmotische Leistung von Salpeter und Gummi arabicum im Gemenge nahezu gleich der in reinen wässerigen Lösungen. Dasselbe ergaben einige von mir angestellte Versuche über Diffusion. Ich benützte hierzu das von M. L. CHABRY(3) angegebene Verfahren. Eine 5—6 mm. weite und 25 cm. lange Röhre, welche in Millimeter geteilt und am oberen Dritteil mit einem gut eingeschliffenen Glashahn verschliessbar ist, wird durch Aspiration mit destillirtem Wasser, das mit einigen Tropfen Lakmustinktur schwach gefärbt ist, bis über den Hahn gefüllt, die Röhre auf ein Statif senkrecht gestellt, und durch Bewegung mit einer Mikrometerschraube in eine mit verdünnter Salzsäure gefülltes Glasgefäss einige Millimeter tief eingetaucht. Die Säure diffundirt dann in die Röhre und färbt die violette Lösung rot, infolge welchen Farbenwechsels kann das Fortschreiten dieses Prozesses bequem verfolgt und gemessen werden. Stellt man nun einen Parallelversuch auf, in welchem statt des Wassers zur Füllung der Röhre und Glasschale ein Mucilaginosum genommen wird, in einer Concentration, bei der es noch nicht gelatinirt (0,7 % Gelatine, 10 % Gummi arabicum, 2 % Stärke, 5 % Althaeaschleim), so findet man, dass die von der Säure erreichten Steighöhen in beiden Versuchen nicht wesentlich verschieden sind, mithin die Diffusion in diesen schleimigen Flüssigkeiten mit derselben Geschwindigkeit vor sich geht, wie in reinem Wasser.

Die genaue Einstellung der Röhre resp. die Bestimmung der Anfangszeit besitzt eine gewisse Schwierigkeit, welche CHABRY in folgender Weise beschreibt und umgeht : « Malgré les précautions prises, il pénètre » toujours un peu d'acide et l'on chasse celui-ci en tournant le robinet. On » voit alors la solution d'orcéine former un petit dôme convexe, enveloppé » d'une chemise rouge à son contact avec l'acide. Dès qu'on ferme le » robinet, ce dôme s'aplatit, et au moment où la zône rouge pénètre dans » le tube, elle est parfaitement plane et horizontale. Les temps sont » comptés à partir de cet instant. »

(1) A. a. O. pag. 218.

(2) Osmotische Untersuchungen, pag. 68.

(3) *Procédé nouveau pour étudier la diffusion des acides.* Journal de Physique, tome 7, 1888.

Wegen der Undurchsichtigkeit der in meinen Versuchen zu benützenden colloidalen Lösungen konnte von diesem Kunstgriffe leider kein Gebrauch gemacht werden. Aus gleichem Grunde musste auch auf die Beobachtung der Steighöhen in den ersten Minuten verzichtet werden. Es blieb nichts übrig als die beiden zusammengehörigen Versuche gleichzeitig auf demselben Mikrometer-Statife vorzunehmen, den gleichzeitigen Moment des Eintauchens beider Röhren in die nebeneinanderstehenden Schalen, als zeitlichen Nullpunkt zu notieren und die erreichten Steighöhen von dem Momente an aufzuzeichnen, als die Säurezone in der Mucilaginosumröhre anfing sichtbar zu werden, d. h. anfing über das Niveau der mit dem undurchsichtigen Mucilaginosum gefüllten Glasschale sich zu erheben.

Stärkekleister.

Versuch I.

Zeit	Höhe in mm. 0,5 °/o HCl	Höhe in mm. 0,5 °/o HCl + 2 °/o Stärke	Temp. 13-14° R.
4. V. 4 h. 53'	0	0	
5 h. 8'	7	7	
5 h. 20'	9	8	
5 h. 30'	10	9	
5 h. 40'	11,5	10	
5 h. 50'	12,5	10,5	
6 h.	13,5	11,5	
6 h. 10'	14,5	13	
6 h. 20'	15	14	
6 h. 30'	15,5	14,5	
6 h. 40'	16	15	
6 h. 50'	17	16	
7 h.	17,5	16,5	
6. V. 10 h. 20'	53	46	
12 h.	57	49	
3 h. 30'	66	53	
7. V. 10 h.	98	72	
12 h. 40'	102	74	
3 h. 30'	106	76	
5 h. 25'	109	77,5	
8. V. 10 h. 50'	129	90	

Versuch II.

Zeit	Höhe in mm. 0,5 °/o HCl	Höhe in mm. 0,5 °/o HCl + 2 °/o Stärke	Temp. 13-14° R.
8. V. 11 h. 10'	0	0	
11 h. 20'	5	5	
11 h. 30'	6,5	6,2	
11 h. 40'	8	7,7	
11 h. 50'	9,2	8,7	
12 h.	10,5	10	
12 h. 10'	11,2	10,7	
12 h. 20'	12	11,5	
12 h. 30'	13	12,7	
12 h. 40'	14	13,5	
12 h. 50'	14,5	14	
1 h.	15,2	14,8	
3 h. 50'	24,5	23,5	
4 h. 20'	26	25	
4 h. 40'	27,5	25,7	
5 h. 20'	29	27,3	
6 h.	31	28,7	
6 h. 20'	32	29,2	
6 h. 50'	33,3	30,3	
9. V. 9 h. 40'	73	53,8	
10 h. 40'	75	54,1	
12 h. 40'	79	56,2	
3 h. 40'	83,9	59,9	
5 h. 40'	88	62	
10. V. 12 h. 40'	128	80,2	
4 h. 40'	134	84	
11. V. 10 h. 40'	162	89,8	

ALTHAEA-SCHLEIM, 5 : 100

ZEIT	Höhe in mm.		TEMP. 15-16° R.	
	0,5 % HCl	0,5 % HCl + Schleim		
3 h. 20'	0	0		Die Ablesungen der Mucilago-Röhre sind nicht sehr scharf, weil der Schleim allmählig in grossen Flocken sich zusammenballte und einzelne noch alkalisch gefärbte von ihnen unter das Säure-Niveau zu sinken beginnen. Weitere Versuche wurden daher nicht unternommen.
4 h. 50'	14	14,3		
5 h.	14,5	15		
5 h. 10'		17		
5 h. 45'		20		
6 h.	22,5	22		
6 h. 30'		24		
7 h.		25		
8 h.	26,2	26		

GUMMI ARABICUM 10 % (Röhre 5 mm.)

ZEIT	Höhe in mm.		TEMP. 17,5° R.	
	0,5 % HCl	0,5 % HCl + Gummi		
11 h. 40'	0	0		
12 h. 10'	11	9		
12 h. 30'	13	12		
12 h. 40'	14	13		
12 h. 50'	15	14		
2 h.	20	20		
3 h. 10'	23,5	23,5		
3 h. 40'	25	25,5		
4 h. 20'	27	27,5		
4 h. 40'	28	29		
5 h.	28,8	29,6		
5 h. 30'	29	31		
6 h.	30	33		
—	—	—		
9 h. 40'	56	58		
11 h.	58	60		
12 h. 40'	59	60,5		
3 h. 40'	62	63		
4 h. 40'	63	64		

Die aufgeführten Thatsachen und Versuche weisen mit Bestimmtheit darauf hin, *dass die Bewegung der Moleküle resp. Ionen einer Lösung als solche durch die Anwesenheit von colloiden (schleimigen) Stoffen nicht wesentlich beeinflusst wird, und in einer Hemmung der Bewegung der kleinsten Teilchen von Arzneistoffen und Giften an sich daher auch nicht die Erklärung der pharmakologisch-therapeutischen Wirkung der Mucilaginosa gesucht werden darf.*

Ausser diesen molekularen oder ionalen Bewegung finden aber in Flüssigkeiten und Lösungen sehr häufig noch andere Arten von Bewegung statt; Bewegungen von ganzen Flüssigkeitsteilen, welche, wie mir scheint gewöhnlich gegenüber der Diffusion wenig beachtet werden, obwohl sie für den Ablauf biologischer Vorgänge sehr wichtig, in einer nicht geringen

Anzahl von Fällen direkt notwendig sind. Der Uebergang der Moleküle einer Lösung in benachbarte Schichten durch Diffusion allein ist bekanntlich ein sehr langsamer.

In dem erwähnten Versuch von Graham (1) einer mit Wasser überschichteten Kochsalzlösung ist z. B. selbst nach 8 Tagen noch keine gleichmässige Verteilung der Salzmoleküle eingetreten. Im Organismus wird diesem Umstand allerdings vielfach durch die ausserordentliche Kleinheit (Dünne) der in Frage kommenden Flüssigkeitsschichten begegnet. Aber es bleiben Fälle genug — die Wirkung von Arzneimitteln an den Applikationsstellen, die Aufsaugung der Nahrungs- und Arzneimittel im Darmkanal, — wo die Lösung eine grössere Mächtigkeit (Dicke) besitzt. Würden nun in einer solchen die Moleküle zur absorbirenden Fläche (Grenzschicht) lediglich durch Diffusion geführt werden, so würde es viel längere Zeit dauern, bis die Wirkung eines eingedrungenen Arzneimittels oder resorbirten Nahrungsstoffes sich bemerkbar machen könnte, als es thatsächlich der Fall ist.

Es müssen daher Bewegungen höherer Ordnung (Bewegungen endlicher Massen) an dem Transporte der Moleküle zur resorbierenden Fläche beteiligt sein und es ist nicht schwer dieselben ausfindig zu machen. Ich nenne Flüssigkeitströmungen infolge von Concentrationsunterschieden, Strömungen bedingt durch Temperaturdifferenz, mechanische Strömungen, welche durch die Bewegung des ganzen Organes (Peristaltik) oder einzelner Teile (Flimmerepithel) hervorgerufen werden, ferner die Erschütterungen, welche durch den Pulsschlag bedingt sind und manches andere mehr.

Diese Bewegungen höherer Ordnung gehen nun bekanntlich in Flüssigkeiten mit sehr verschiedener Leichtigkeit vor sich, je nach ihrer Zähigkeit oder der Arbeit, welche bei eine solchen Verschiebung (inneren Reibung) von Flüssigkeitsschichten aufgewendet werden muss.

Dass die Zähigkeit colloider Flüssigkeiten bedeutend grösser ist als die von Wasser und einfachen Lösungen, ist eine bekannte Thatsache. Da ich indess über diese Grösse in Bezug auf die in den hier beschriebenen Versuchen benützten Mucilaginosa keine Angaben in der physikalischen Litteratur finden konnte, habe ich selbst einige orientirende Versuche angestellt, indem ich nach der Methode der Strömung der Capillaren verfuhr, d. h. die Zeit bestimmte, welche ein bestimmtes Quantum einerseits Wassers anderseits von schleimigen Lösungen braucht, um eine

(1) A. a. O., S. 218.

Glascapillare zu durchfliessen. Hierbei hatte ich mich der Beihilfe der Herren Professor Dr Grätz und Dr Wetzstein zu erfreuen, welch Letzterer zudem mir den bei seinen Untersuchungen über Abweichungen vom Poiseuille'schen Gesetz verwendeten Apparat(1) zur Benützung zu überlassen, die Freundlichkeit hatte.

Die Dimensionen des Apparates waren : Die Länge der Capillaren betrug 19,7 cm., die Halbaxen des eliptischen Querschnittes waren 0,04678 und 0,03742 cm.; das zum Durchströmen benützte Flüssigkeitsvolum betrug 0,604 cm.

Druck und Temperatur waren bei den einzelnen Versuchen annähernd constant.

Wasser beanspruchte nun zum Durchfliessen der Capillare die Zeit von 13 Minuten, Althaeaschleim (5 : 100) hingegen 26 Minuten 30 Sek., 1 proz. Stärke 1 Std. 30 Minut. 55 Sek., 10 proz. Lösung von Gummi arabicum 1 Std. 35 Min. 40 Sek.

Hieraus berechnet sich nach dem Poiseuille'schen Gesetz der Coefficient der inneren Reibung *n* oder die absolute Zähigkeit.

für Wasser bei 15° C. =	0,01130
» Althæaschleim (5 : 100) bei 14.3 =	0,0197 (8)
» Gummischleim (10 : 100) 15,4 =	0,0750 (3)
» Stärkekleister (1 : 100) bei 15,8 =	0,0741 (6)

Die Versuche zeigen auf's neue, dass die innere Reibung von Wasser und anderen Flüssigkeiten durch beigesetzte Mucilaginosa in therapeutisch üblicher Concentration sehr erheblich erhöht wird, oder mit anderen Worten, dass die Geschwindigkeit, mit der sich in colloiden Lösungen eine Bewegung von Flüssigkeitsschichten vollzieht, ausserordentlich viel geringer ist.

Ein bekanntes Beispiel hierfür bieten die Oelemulsionen. Ein Theil der Flüssigkeitschichten (Oeltröpfchen) ist hier, weil Oel und Wasser mit einander nicht mischbar sind, sichtbar und lässt daher unmittelbar erkennen, wie langsam unter dem Einflusse eines zugesetzten Mucilaginosum (Emulgens) die Verschiebungen dieser Schichten durch den Einfluss der Schwerkraft bis zur vollzogenen Trennung beider Flüssigkeiten sich vollzieht, im Gegensatz zur rasch erfolgenden Entmischung einer einfachen Schüttelmixtur von Wasser und Oel.

In der Erhöhung der inneren Reibung resp. in der Hemmung der Bewegung ganzer Flüssigkeitsschichten, durch welche Bewegung vielfach in weit höherem Grade

(1) *Ueber Abweichungen vom* Poiseuille'*schen Gesetz.* Wiedermann's Annalen 68, 441.

als durch die Bewegung einzelner Moleküle und Ionen (Diffusionsströmung) die physiologische und pharmakologische Wirkung von Stoffen sowohl örtlich wie resorptiv ermöglicht wird, ist mithin die empirisch gefundene und durch die vorausgegangenen Versuche nachgewiesene Wirkung der Mucilaginosa zu suchen.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY.

Sur les propriétés physiologiques de l'ibogine

PAR

M. LAMBERT.

Les habitants du Congo, de l'Oubanghi, du Cehari utilisent sous le nom d'*iboga* ou *aboua,* une plante à laquelle ils attribuent des propriétés excitantes prononcées. L'absorption de faibles quantités de racine leur permet d'effectuer sans fatigue et sans besoin de sommeil des travaux musculaires considérables et prolongés.

La description botanique de cette plante a été donnée par BAILLON, qui lui a donné le nom de tabernanthe iboga. Les échantillons qui ont servi à l'étude chimique de cette plante et permis d'obtenir l'alcaloïde, l'ibogine étudiée par nous, ont été déterminés par M. HECKEL.

L'ibogine a été obtenue par M. SCHLAGDENHAUFFEN en épuisant la plante par l'alcool. La solution alcoolique évaporée fournit un extrait qu'on reprend par l'eau aciduléc. La liqueur filtrée additionnée d'ammoniaque donne un précipité jaunâtre qu'on recueille et fait cristalliser dans l'alcool. Les cristaux sont lavés à l'éther; on les fait ensuite cristalliser dans le même dissolvant.

M. HALLER préfère à cause de la facile altérabilité à l'air de l'ibogine traiter l'écorce de racines pulvérisée par un dixième de son poids de magnésie calcinée. Le mélange additionné d'eau forme une pâte homogène qui est séchée à l'étuve, puis épuisée à froid par de l'éther. La liqueur éthérée agitée avec de l'acide sulfurique étendu cède l'alcaloïde qui se combine à l'acide. En neutralisant la solution par une base et épuisant par

l'éther, on obtient l'alcaloïde qu'on purifie par cristallisations successives.

L'ibogine ainsi obtenue se présente sous la forme de cristaux blancs appartenant au système orthorhombique. Elle fond à 152°, est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. Elle possède une saveur d'abord âpre et amère, puis ensuite fraîche. Elle a toutes les propriétés des alcaloïdes, ses solutions ont une réaction alcaline au tournesol; elle se combine aux acides pour former des sels incristallisables pour la plupart et donne avec le chlorure de platine un chloroplatinate qui a un aspect amorphe. M. Haller lui assigne la formule provisoire $C^{26}H^{32}Az^{2}O^{2}$.

Notre étude a tout d'abord porté sur l'extrait d'iboga, dont une solution avait été obligeamment mise à notre disposition par M. Schlagdenhauffen. Lorsque plus tard l'extraction de l'alcaloïde a pu être opérée, nous nous sommes servi de solutions aqueuses à titres divers renfermant l'ibogine sous forme de chlorhydrate ou de sulfate. Les phénomènes d'intoxication que nous avons observés ont été identiques; nous pouvons donc admettre que les symptômes manifestés par les animaux ayant reçu des injections d'extrait, étaient dûs à l'ibogine, et nous rapporterons seulement nos dernières expériences. Les derniers échantillons d'ibogine ont été mis à notre disposition par M. Haller.

Action de l'ibogine sur la grenouille. — Effets généraux.

Lorsque l'on injecte dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille *(Rana temporaria et esculenta)*, des doses faibles de chlorhydrate d'ibogine, moindres que 0,005 gr., on n'observe généralement rien de particulier, mais si l'on répète l'injection les jours suivants, les grenouilles présentent dès la deuxième ou troisième une augmentation manifeste de l'excitabilité qui a disparu au bout de 24 heures. De nouvelles injections quotidiennes semblables amènent de la paralysie de plus en plus persistante et au bout d'un certain nombre entraînent la mort de l'animal.

Expérience I.

R. temporaria, 36 gr.

1er jour. Injection de 0,025 gr. de chlorhydrate d'ibogine. Rien de particulier.

2e jour. Même injection. 1 h. après l'injection excitabilité augmentée. Mouvements de fuite énergiques quand on la saisit.

3e jour. Aspect normal. Même injection. Les mouvements volontaires se font plus lentement. Ne cherche pas à fuir. A la suite de fortes excitations accès tétaniques.

4e jour. Rétablie. Même injection. Mouvements volontaires abolis, excitabilité réflexe très diminuée.

5e jour. Id., id., id.
6e jour. Id., id. Au bout d'une heure, mouvements disparus, membres postérieurs dans l'extension, respiration très lente.
7e jour. Id., id. Paralysie complète après une heure, respiration arrêtée, le cœur bat lentement et faiblement.
8e jour. Même état.
9e jour. Trouvée morte en rigidité.

A doses moyennes de 0,005 à 0,01 gr., l'ibogine détermine l'apparition plus rapide, et à la suite d'une seule injection, de phénomènes analogues. La grenouille paraît tout d'abord avoir de la difficulté à exécuter les mouvements volontaires. L'attitude se modifie; la flexion des pattes postérieures est moins accentuée; elles ne reviennent pas complètement à leur position quand on les place dans l'extension. Si l'injection a été faite sous la peau de l'une des cuisses, le membre correspondant est moins fléchi que l'autre. Puis la parésie augmente et gagne l'extrémité antérieure du corps qui s'affaisse, et bientôt l'animal reste immobile. De faibles excitations ne déterminent pas de réflexes. Sous l'influence d'excitations fortes, il se produit une série de secousses généralisées à caractère tétanique, mais aucun mouvement adapté à la fuite. Après cette série de secousses, que l'on n'observe d'ailleurs pas d'une façon constante, l'animal revient à sa position antérieure, les pattes étendues et sans mouvement. Les réflexes diminuent bientôt d'intensité, et disparaissent complètement. La grenouille est complètement inerte; les mouvements respiratoires se ralentissent et finissent par disparaître également. Le cœur bat très lentement. Cet état persiste un temps plus ou moins long, puis les mouvements respiratoires se rétablissent, les mouvements réflexes, puis volontaires, réapparaissent successivement et généralement au bout de 24 heures, le rétablissement est complet.

Expérience II.

R. esculenta, 88 gr. Température du laboratoire 15°.
A 11 h. Injection de 0,01 gr. d'ibogine.
11 h. 14'. Début de parésie. Placée sur le dos se retourne difficilement, ne cherche pas à fuir.
11 h. 40'. Parésie plus prononcée. Membres postérieurs dans l'extension.
11 h. 50'. Mouvements volontaires complètement disparus. Des excitations faradiques fortes ne déterminent pas de réflexes. Respiration arrêtée.
2 h. 40'. Rares mouvements respiratoires. Réflexes très faibles dans les membres postérieurs.
4 h. 40'. Réflexes plus énergiques.
Le lendemain matin complètement rétablie.

Des doses plus fortes, supérieures à 0,015 gr., sont généralement mortelles. La paralysie se produit plus rapidement. Elle est quelquefois précédée d'une courte période où l'excitabilité est légèrement augmentée. La mort survient au bout d'un temps variable. Le meilleur signe en est l'apparition de la rigidité. Le cœur bat souvent trop faiblement et trop lentement pour pouvoir être perçu sans ablation du sternum; et sa mise à nu suffit pour provoquer plus facilement la mort; de sorte qu'il est difficile de savoir si sans cette opération l'animal ne se serait pas rétabli. Les battements ventriculaires sont tellement ralentis à une phase avancée de l'intoxication qu'il s'écoule des phases de plusieurs minutes entre deux systoles successives. On serait ainsi tenté de conclure par un examen superficiel à un arrêt diastolique du cœur. Mais cette période de ralentissement se prolonge pendant plusieurs heures et lorsque le cœur est définitivement arrêté il se trouve en systole.

Expérience III.

R. temporaria, 37 gr.

A 4 h. 50'. Injection de 0,02 gr. d'ibogine.

4 h. 51'. Excitabilité augmentée, l'animal exécute des sauts répétés.

4 h. 55'. Les mouvements volontaires diminuent d'intensité.

5 h. Se retourne difficilement quand on la place sur le dos.

5 h. 10'. Mouvements volontaires abolis. Reste flasque les membres postérieurs étendus, mouvents réflexes très faibles, respiration ralentie.

5 h. 20'. Excitabilité volontaire et réflexe disparue. Respiration arrêtée. Le cœur bat très lentement.

Le lendemain matin à 6 h. le cœur est arrêté, oreillettes distendues, ventricule en systole; la rigidité n'a pas encore débuté.

Le dose d'ibogine mortelle pour la grenouille varie assez notablement avec le poids, l'espèce et la température. Comme moyenne d'un grand nombre d'expériences nous pouvons donner pour la dose toxique par kilogramme de grenouille le chiffre de 0,50 gr.

Action de l'ibogine sur les divers appareils.

Muscles striés. — L'exitabilité musculaire n'est pas influencée chez les grenouilles iboginées. Les excitations électriques donnent les résultats ordinaires, ainsi que je m'en suis assuré par comparaison des tracés obtenus soit chez des grenouilles empoisonnées par l'ibogine et chez d'autres normales, soit sur un même animal avant et après intoxication. Les secousses de rupture puis de fermeture apparaissent sensiblement aux mêmes distances des bobines d'induction; et la forme du tracé myographique n'est pas modifiée (fig. 1).

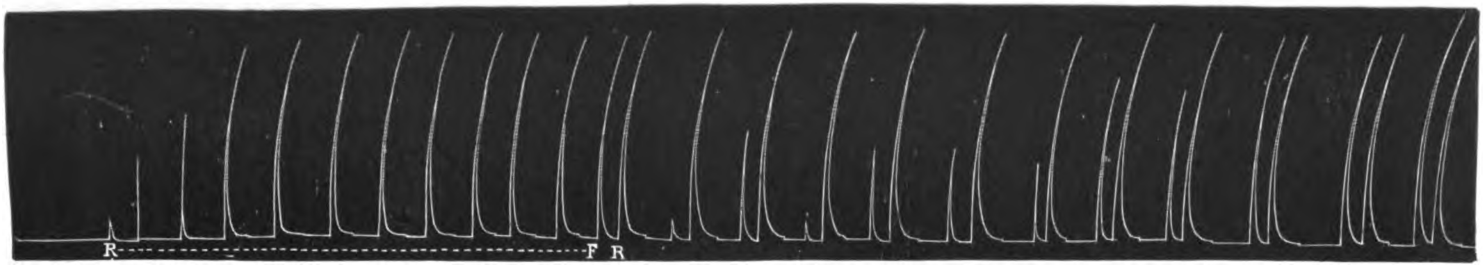


Fig. 1. — Persistance de l'excitabllité musculaire et nerveuse chez une grenouille paralysée par une injection souscutanée de 0,02 gr. d'ibogine. Excitations du sciatique par des chocs d'induction graduellement croissants.



Fig. 2. — Réflexes tétaniques après disparition des mouvements volontaires. Myographe de Marey; Grenouille; Inj. de 0,01 d'ibogine.

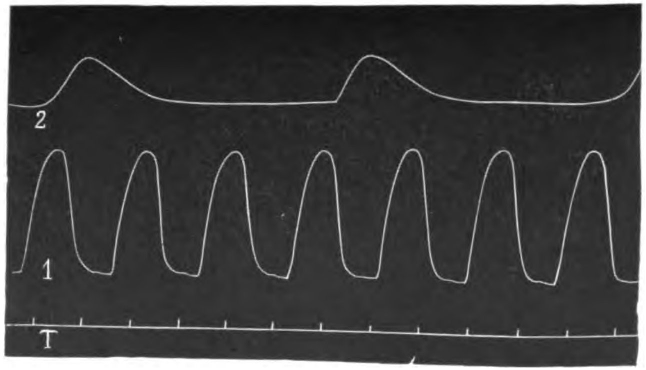


Fig. 3. — Ralentissement du cœur par instillation de chlorhydrate d'ibogine à 1/100e. Cardiographe Ranvier.
T : temps en secondes; 1 : tracé avant instillation; 2 : 1 heure après.

Pour constater ces faits il est nécessaire d'opérer sur des grenouilles ayant reçu une dose moyenne de poison, et peu de temps après l'apparition de la paralysie complète. A dose mortelle lorsque l'empoisonnement est très avancé, on observe souvent une diminution et même une abolition de l'excitabilité musculaire; mais ce phénomène n'est sans doute dû qu'indirectement à l'action du poison.

Appliquée localement sur le muscle, une solution neutre de chlorhydrate d'ibogine au 1/500e détermine un raccourcissement léger qui s'établit lentement et graduellement. En reliant le tendon du gastrocnémien au myographe et versant sur le muscle quelques gouttes de la solution, on obtient à la place d'une ligne droite horizontale, une ligne oblique ascendante, plusieurs tracés successifs peuvent être obtenus sans déplacement de l'appareil. La même action modificatrice de l'élasticité musculaire fait que plusieurs secousses successives s'inscrivent suivant une ligne ascendante, la ligne d'énergie décroissante ne regagnant pas le point de départ de la courbe d'énergie croissante. Malgré cet effet du poison, on n'observe pas à semblable dose de différences sensibles dans l'amplitude des secousses. Il en est autrement si l'on emploie une solution plus concentrée; le muscle entre alors assez rapidement en rigidité et devient complètement inexcitable. Avec la solution à 1/50e la rigidité est complète au bout de 10 minutes. Nous nous sommes assurés que ce fait ne pouvait pas être attribué à la présence d'acide dans la solution, il se produit avec des liqueurs rigoureusement neutres. D'autre part on ne l'observe qu'en faisant des instillations directes sur le muscle. L'élasticité et la tonicité ne sont pas influencées par une injection générale d'ibogine, même à dose mortelle.

Nerfs. — Les nerfs moteurs conservent intégralement leur excitabilité au moment où la grenouille est complètement paralysée. Elle disparaît au contraire lorsque sous l'influence de doses fortes la grenouille est paralysée depuis assez longtemps. L'abolition des mouvements volontaires et réflexes qui apparaît peu de temps après l'injection n'est donc pas dûe à un empoisonnement des muscles ni des troncs nerveux.

Expérience IV.

R. esculenta, 76 gr.

Ligature de l'artère iliaque à droite. Injection à 3 h. 45′ dans le sac lymphatique dorsal de 0,02 gr., de chlorhydrate d'ibogine.

4 h. 15′. Mouvements volontaires difficiles.

4 h. 30′. Réflexes faibles.

5 h. Réflexes abolis.

5 h. 25′. L'excitabilité des nerfs et des muscles est la même des 2 côtés.

Les secousses commencent à apparaître à la rupture du courant inducteur quand la distance des bobines est de 12 centimètres pour les nerfs, de 8,5 pour les muscles (petit chariot de Du Bois-Reymond, 2 piles Leclanché).

Expérience V.

R. temporaria, 54 gr. reçoit à 6 h. 30′ du soir 0,01 gr. de chlorhydrate d'ibogine. Le lendemain à 9 h. 40′ complètement rétablie. Nouvelle injection semblable. A 11 h., paralysie complète. Le jour suivant, à 11 h. réflexes faibles, nouvelle injection. A 4 h. 20′ la paralysie est complète, le cœur bat très faiblement et lentement, la grenouille est fortement œdématiée, les muscles et les nerfs sont complètement inexcitables.

Lorsqu'on fait baigner dans une solution d'ibogine au 1/50e le nerf d'une préparation de grenouille, il perd rapidement son excitabilité et sa conductibilité. Ce fait n'est pas contradictoire avec la persistance des propriétés nerveuses chez l'animal empoisonné par une injection sous-cutanée, la dilution devenant plus grande par suite de la répartition de la substance dans tout l'organisme.

Expérience VI.

Une grenouille est sacrifiée et l'on fait rapidement la préparation des pattes des deux côtés. A 4 h. 35′ le nerf de l'une est placé dans un verre de montre contenant quelques gouttes d'une solution d'ibogine à 1/50e, et celui de l'autre dans de l'eau distillée. On a vérifié que leur excitabilité est identique (distance R. S. 13, F. S. 10,5).
4 h. 50′. 1er nerf, complètement inexcitable ; 2me nerf, R. S. 10, F. S. 8 ; les muscles ont la même excitabilité R. S. 7, F. S. 5,5.

Les muscles sont alors placés respectivement dans l'ibogine et dans l'eau ; le premier a perdu toute excitabilité au bout de 15 minutes, tandis que celle du second est conservée, le premier muscle est en rigidité.

L'injection d'ibogine ne paraît pas exercer d'influence appréciable sur la restauration des muscles fatigués. Nous avons un grand nombre de fois pris sur la grenouille des courbes de fatigue avant et après injection sans observer de différences. L'expérience était faite de la manière suivante : le nerf sciatique d'une grenouille était sectionné et son bout périphérique excité rythmiquement à l'aide d'excitations induites, les interruptions du courant inducteur étaient faites par un métronome. Lorsque le muscle ne répondait plus aux excitations, on le laissait reposer quelques minutes ; l'expérience était répétée trois fois de suite avec des repos semblables ; puis recommencée de la même manière à différentes phases de l'intoxication produite par une injection d'ibogine.

Centres nerveux. — L'excitabilité réflexe disparaît chez la grenouille peu de temps après les mouvements volontaires. Il en résulte que l'intoxication porte sur les centres supérieurs avant d'atteindre la mœlle. Au moment où

tout mouvement a disparu, l'excitation électrique du bout central du sciatique est inefficace, alors que les nerfs moteurs et les muscles ont gardé intactes leurs propriétés. La destruction de la mœlle à l'aide d'un stylet, introduit dans le canal rachidien, ne détermine que quelques brèves secousses au lieu de la tétanisation intense et généralisée produite par cette manœuvre chez la grenouille normale.

Il est facile de se rendre compte que l'abolition de la sensibilité n'est pas due à une action sur les filets nerveux sensitifs, mais sur leurs terminaisons centrales ou sur les centres eux-mêmes, en injectant l'ibogine dans le train antérieur d'une grenouille séparée en deux tronçons par une ligature abolissant leur continuité circulatoire, mais gardant leur continuité nerveuse. Les réflexes disparaissent dans tout le corps de l'animal.

Avant la disparition de l'excitabilité réflexe, on observe parfois chez les grenouilles injectées, à la suite de fortes excitations, quelques séries de secousses successives analogues à celles du début du tétanos strychnique (fig. 2). Mais ce fait est inconstant et fugace; il ne se manifeste que pendant quelques instants après la disparition des mouvements volontaires. Le plus souvent l'excitabilité réflexe n'est pas sensiblement modifiée, (même lorsqu'on se place dans les conditions expérimentales les plus favorables en opérant sur des grenouilles excérébrées et en injectant des doses faibles), avant le stade de sa disparition.

La section de la mœlle à sa partie moyenne ne modifie pas les symptomes toxiques; les mouvements réflexes sont abolis aussi bien dans la portion postérieure que dans la portion antérieure; leur perte n'est donc pas due à une inhibition d'origine centrale.

Cœur. — L'injection d'ibogine produit un ralentissement très prononcé du cœur de la grenouille. Ce ralentissement s'établit (fig. 3) quelques minutes après l'injection, et précède les autres symptomes d'intoxication. Il persiste un temps plus ou moins considérable suivant les doses. Si la quantité injectée est insuffisante pour produire la mort, le cœur s'accélère de plus en plus de manière à regagner son rythme normal; en même temps que la respiration et la motilité réapparaissent. Si la dose est mortelle le ventricule présente de longues pauses, ses systoles successives pouvant être espacées par des périodes de plusieurs minutes. L'arrêt définitif paraît toutefois se faire en systole. On observe souvent des oscillations de tonicité, le ventricule étant tantôt contracté, tantôt relaché. Dans ce cas les systoles auriculaires ont des alternatives d'accélération et de ralentissement.

La phase de ralentissement est précédée, chez les grenouilles qui ont

reçu l'ibogine en injection, par une phase arythmique (fig. 4), les battements cardiaques sont accélérés pendant quelques minutes, puis ralentis, et plusieurs périodes de ralentissement et d'accélération peuvent se succéder avant l'établissement d'un rythme ralenti régulier. En même temps se montrent des oscillations dans l'énergie. L'amplitude des systoles devient inégale; une systole normale est suivie de trois ou quatre autres d'amplitude décroissante et se succédant de moins en moins rapidement. A ce moment les systoles auriculaires et celles du ventricule sont concordantes. A une phase plus avancée de l'intoxication, les oreillettes gardent un rythme régulier, tandis que les systoles ventriculaires, d'amplitude égale, se montrent par groupes périodiques de 2, 3 ou 4 systoles séparées par des pauses. L'apparition de ces périodes ne se fait que chez les grenouilles qui ont reçu une injection de dose forte et dont le ralentissement est définitif. Au contraire les périodes d'accélération et de ralentissement du début de l'intoxication avec persistance de la concordance auriculo-ventriculaire se montrent chez des grenouilles ayant reçu des doses non mortelles (fig. 5).

Expérience VII.

R. temporaria, 35 gr. Température du laboratoire 15°. Mise à nu du cœur.

	Battements ventriculaires par minute.	
11 h.	22	
11 h. 5'		Injection de 0,02 gr. chlorhydrate d'ibogine.
11 h. 10'	9	Mouvements réflexes et volontaires conservés.
11 h. 15'	4	Les mouvements volontaires diminuent.
11 h. 20'	2	Diminution plus accentuée de la motilité. Respiration persiste.
11 h. 25'	4	Réflexes faibles. Respiration très ralentie.
11 h. 50'	Une systole toutes les 3 minutes, les oreillettes battent régulièrement 4 par minute.	Mouvements et respiration abolis.

Expérience VIII.

R. temporaria, 39 gr. A 1 h. 55', injection de 0,01 gr. de chlorhydrate d'ibogine. Tous les mouvements sont abolis à 3 h. 30'. Le cœur est mis à nu.

	Battements ventriculaires par minute.
3 h. 50'	7
4 h.	5
4 h. 10'	5
4 h. 25'	5
4 h. 45'	5
5 h.	7
6 h. 10'	10

Cette expérience montre la tendance du cœur à reprendre son rythme normal quand la dose n'est pas trop forte. Le rétablissement complet

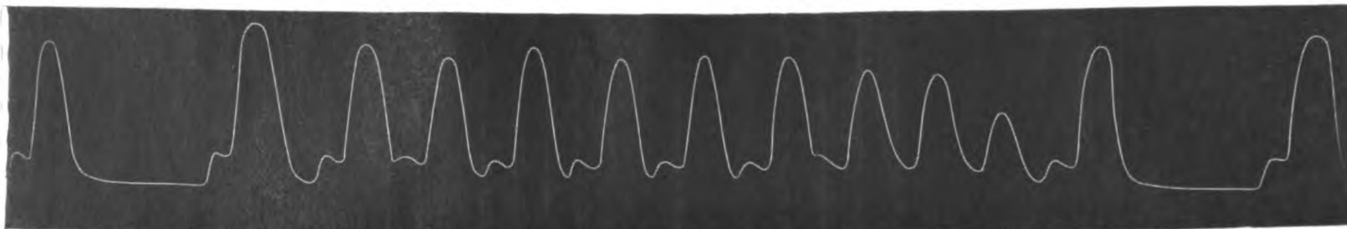


Fig. 4. — Arythmie du début de l'intoxication. Injection de 0,02 gr. de chlorhydrate d'ibogine. Cœur de grenouille. Cardiographe Ranvier.



Fig. 5. — Groupes périodiques à la phase avancée de l'intoxication. Injection de 0,02 d'ibogine.

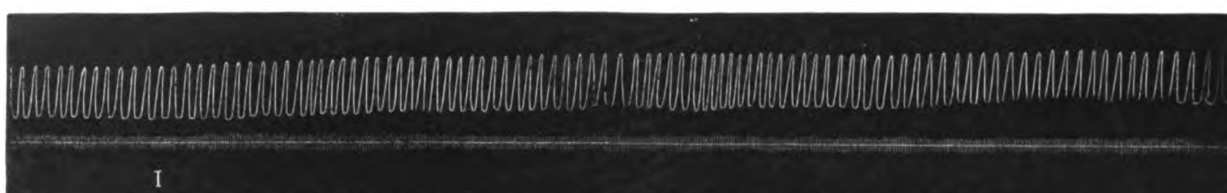


Fig. 5. — Tracé montrant l'ascension de la ligne joignant les points de départ des systoles. Cardiographe Ranvier. Cœur de grenouille.

En I, instillation de quelques gouttes de chlorhydrate d'ibogine à 1/250e. Ligne inférieure : temps en secondes.

est mieux observable, quand la mise à nu du cœur n'a pas été effectuée.

Les instillations directes, sur le cœur de solutions d'ibogine produisent un effet analogue à ceux que déterminent les injections. Cependant les alternatives d'accélération et de ralentissement du début font défaut, ce qui doit leur faire assigner une origine centrale. Sous l'influence des instillations, le cœur se ralentit; si on les répète avec une solution au 1/50e, le ralentissement s'accentue de plus en plus; puis les battements des oreillettes et du ventricule deviennent discordants, les premiers continuent à être réguliers, tandis que les seconds présentent des groupes périodiques de systoles séparés les uns des autres par des pauses et finalement le cœur s'arrête définitivement. En s'aidant de l'inscription graphique, on peut voir que la ligne qui joint les débuts des systoles n'est pas une horizontale, mais une oblique ascendante, la tonicité du cœur est donc augmentée.

Avec une solution au 1/100e, une seule instillation détermine un ralentissement passager; au bout de quelque temps le cœur reprend ses battements avec leur rythme primitif.

Les solutions plus étendues, au 1/500e, renforcent légèrement et d'une manière passagère l'énergie systolique.

Le ralentissement déterminé par l'ibogine ne disparaît pas lorsqu'on fait agir sur le cœur une solution d'atropine. On l'observe également en faisant avec le cœur détaché une circulation artificielle et en inscrivant le volume du cœur. Dans ces conditions une dilution très grande de l'ibogine dans le liquide de circulation (liquide d'ALBANESE) produit déjà un effet actif. La circulation à travers le cœur d'une telle solution au titre de 1/10000e suffit pour l'arrêter en quelques instants.

Cœurs lymphatiques. Les cœurs lymphatiques sont complètement arrêtés dès l'apparition de la paralysie.

Respiration. Les doses faibles n'agissent pas plus sur le rythme respiratoire que sur la motilité. Les doses moyennes ou fortes amènent un ralentissement peu de temps après l'injection. Ce ralentissement s'accentue de plus en plus jusqu'à l'arrêt complet, définitif ou non suivant les doses. Lorsque la respiration est notablement ralentie, il se produit souvent de la respiration périodique. Après un certain nombre de mouvements respiratoires survient une pause qui peut durer plusieurs minutes, suivie de nombreux mouvements de respiration et ainsi de suite.

Expérience IX.

R. temporaria, 72 gr. Température du laboratoire 15°.

Le nombre des mouvements respiratoires de cette grenouille, laissée en liberté dans un grand bocal, est de 60 par minute.

4 h. 40′. Injection de 0,02 gr. de sulfate d'ibogine.
4 h. 45′. Nombre de resp., 48 par minute.

4 h. 50′.	»	»	»	44	»	»	
4 h. 55′.	»	»	»	38	»	»	
5 h. 10′.	»	»	»	20	»	»	
5 h. 20′.	»	»	»	12	»	»	Longues pauses respiratoires. Placée sur le dos, ne se retourne pas.
5 h. 50′.	»	»	»	8	»	»	Réflexes très faibles.
6 h. 15′.	»	»	»	0	»	»	Motilité volontaire et réflexe disparue.

Le lendemain, à 2 heures, les mouvements respiratoires recommencent à apparaître.

La circulation capillaire n'est tout d'abord pas influencée par l'injection d'ibogine. Au bout d'un certain temps elle se ralentit progressivement jusqu'à s'opérer avec une lenteur extrême au moment où la grenouille est complètement paralysée. Le calibre des vaisseaux n'est pas sensiblement modifié.

La pupille se dilate légèrement pendant la phase de paralysie. L'instillation directe d'ibogine est sans action sur son diamètre.

Animaux à sang chaud. — Action générale. — Nous avons observé l'action de l'ibogine sur le cobaye, le lapin et le chien. D'une façon générale on peut dire que la toxicité est plus grande chez ces animaux que chez la grenouille.

La dose mortelle pour le cobaye est d'environ 0,075 gr. par kilogr. Une injection souscutanée faite à cette dose détermine après quelques minutes des accès convulsifs généralisés; bientôt après, l'animal reste paralysé et insensible, la respiration devient très lente et la mort survient par arrêt respiratoire. L'ouverture immédiate du thorax permet de constater la persistance des battements du cœur après la cessation des mouvements respiratoires.

Si la dose est plus faible, les symptômes d'intoxication se réduisent tout d'abord à des frissons généralisés. Tout le corps est secoué de tremblements qui augmentent d'intensité; puis l'animal devient moins excitable, il reste en place et ne cherche pas à fuir quand on le dérange; les mouvements deviennent difficiles pendant un certain temps, puis se rétablissent graduellement et au bout de quelques heures, l'animal a repris son aspect normal.

Expérience X.

Un cobaye mâle de 265 gr. reçoit à 2 h. 25′ une injection souscutanée de 0,01 gr. de chlorhydrate d'ibogine. Immédiatement après l'injection il paraît normal.

2 h. 30′. Frissons.

2 h. 45'. Tremblements généralisés de tout le corps, excitabilité diminuée, mouvements difficiles.

3 h. Reste immobile, couché sur le flanc.

Cet état se prolonge jusque 4 h. 30', les mouvements réapparaissent et à 5 h. l'animal paraît complètement rétabli.

Expérience XI.

Cobaye mâle de 300 gr. Reçoit à 3 h. 5' 0,02 gr. de chlorhydrate d'ibogine.

A 3 h. 20' accès de convulsions généralisées ressemblant à un accès tétanique. La crise dure environ une demi minute et après une courte rémission est suivie de deux autres semblables. Après la troisième la respiration persiste quelques instants très ralentie et s'arrête définitivement à 3 h. 25'.

Chez le lapin l'ibogine produit des effets analogues. Une dose de 4 centigr. chez un animal de 2,500 kilogr. ne paraît pas avoir d'action générale. Vingt minutes après l'injection d'une dose double, soit 8 centigr. l'équilibre du corps devient difficile, la motilité des pattes postérieures d'abord, puis des pattes antérieures disparaît, et l'animal reste incapable de changer de place pendant une ou deux heures. A cette période, la sensibilité du tronc paraît abolie, les excitations du corps restent inefficaces, tandis que la motilité et la sensibilité de la tête sont conservées.

Chez le chien, des doses faibles, inférieures à 0,02 centigr. par kilogr., paraissent avoir une action cérébrale. Le caractère de l'animal se modifie, il reste dans un coin, ne reconnait pas son maître, gronde ou lance des aboiements de timbre particulier. De temps en temps il est pris de légers frissons. Au bout d'une heure ou deux le retour à l'état normal est complet.

A dose plus forte le premier effet de l'injection est la production de frissons, d'abord légers, puis plus intenses qui secouent tout le corps. Brusquement l'animal est pris d'une attaque de convulsions. Il tombe sur le côté, reste quelques instants tétanisé, puis est agité d'une série de secousses violentes. Ces accès se répètent plusieurs fois. Après le premier l'équilibre du corps est encore possible; mais bientôt la station debout ne peut plus se faire; les pattes postérieures restent allongées; l'animal cherche à se maintenir avec les pattes antérieures sans y réussir. Elles glissent de chaque côté en s'écartant d'une façon caractéristique. Au début la respiration est accélérée, et le cœur bat également plus rapidement. La température rectale augmente. Les pupilles sont dilatées. La sécrétion salivaire ne semble pas modifiée. Cet état peut se prolonger pendant plusieurs heures, avec immobilité complète des muscles du tronc. La conscience paraît cependant conservée; l'animal remue la tête et suit les mouvements des personnes qui l'observent. Parfois au cours d'un de ces

mouvements de la tête, celle-ci a une brusque flexion comme si le chien était assoupi. Quand la dose n'est pas mortelle, les mouvements se rétablissent peu à peu et le lendemain l'animal ne paraît pas avoir gardé trace de l'intoxication. Si au contraire la dose a été forte, la respiration se ralentit de plus en plus et s'arrête, le cœur continuant encore à battre pendant quelques instants. La dose toxique moyenne est de 0,06 par kilogr.

Expérience XII.

Un petit chien griffon de 2,800 kilogr. reçoit à 10 h. 20′ du matin 0,12 centigr. de chlorhydrate d'iboga en injection souscutanée, quelques minutes après grands frissons généralisés, puis accès convulsifs.

A 10 h. 35′, les convulsions ont cessé, les pattes fléchissent, les antérieures glissent en s'écartant et ne peuvent plus soutenir le poids du corps. Le tronc de l'animal paraît complètement paralysé à 10 h. 45′; les mouvements de la tête sont conservés. Cet état reste stationnaire jusque 2 heures; puis les mouvements réapparaissent. A 6 h. il ne reste qu'un peu de difficulté dans la marche. Le lendemain l'animal est complètement rétabli.

Action locale. — Outre les phénomènes généraux décrits ci-dessus, on observe constamment chez les animaux une diminution ou une abolition de la sensibilité au point d'injection. Lorsque la dose est faible, ce fait est le seul signe auquel se limite l'action de l'ibogine.

L'injection paraît d'abord un peu douloureuse, mais quelques secondes après, si par exemple elle a été faite sous la peau de l'une des cuisses, de fortes excitations telles que pincements, piqûres, coupures appliquées sur cette cuisse, ne produisent pas la moindre réaction de l'animal. Ce fait est très net chez le chien et le lapin avec 1 c.c. d'une solution d'ibogine au centième. L'anesthésie est complète pendant un quart d'heure environ, sans qu'il se produise le moindre trouble de motilité. L'animal ne paraît nullement incommodé et réagit normalement aux excitations portées à tout autre endroit du corps que la région voisine du point d'injection.

Cette action anesthésiante locale peut s'observer également sur l'œil. L'instillation de quelques gouttes d'une solution au centième chez le chien ou le lapin produisent une diminution très nette de la sensibilité cornéenne. Le diamètre de la pupille n'est pas modifié; il se produit en même temps que l'anesthésie un peu de congestion des vaisseaux de la conjonctive. Avec trois ou quatre gouttes d'une solution au cinquantième, la sensibilité est complètement abolie en quelques minutes.

Chez l'homme on observe des résultats analogues. L'instillation est un peu douloureuse, elle produit une sensation caustique pénible avec la solution au cinquantième; mais cettte sensation est peu persistante et

quelques instants après on peut toucher la cornée et la conjonctive sans provoquer la moindre sensation. L'anesthésie persiste pendant quelque temps, puis disparaît progressivement.

En badigeonnage sur la langue la solution d'ibogine à 1/50e donne une sensation d'amertume prononcée et très persistante; la sensibilité au doux et à l'amer appréciée avec des solutions de strychnine et de sucre est sensiblement diminuée après quelque temps; la sensibilité tactile n'est pas abolie.

L'ibogine paraît donc agir comme un anesthésique. Une goutte d'une solution à 1/100e en pénétrant sous la lamelle arrête en quelques instants les mouvements très actifs d'une série d'infusoires non déterminées.

Action sur le cœur et la circulation.

L'accélération du cœur que l'on observe chez les chiens ayant reçu l'ibogine à dose convulsivante est un effet secondaire à l'accélération respiratoire. On ne l'observe pas chez les animaux curarisés.

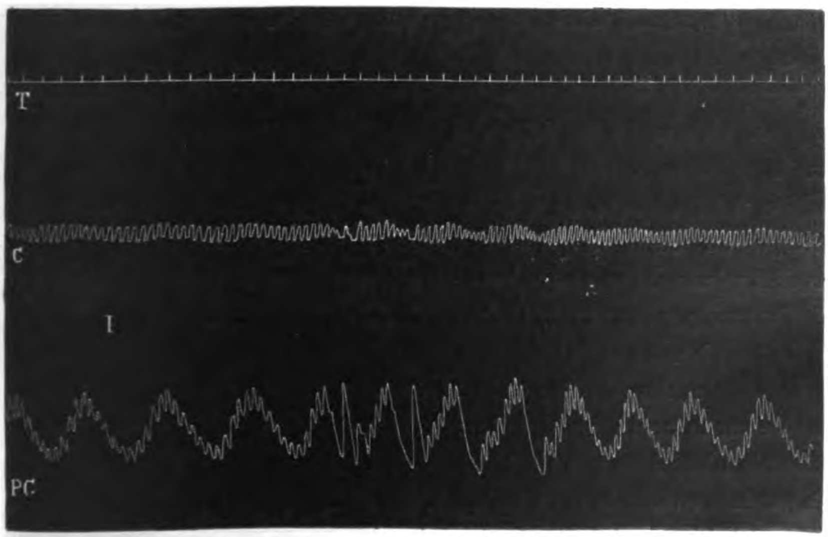


Fig. 6. — Effet de l'ibogine sur le cœur et la pression.

T : temps en secondes; C : sonde ventriculaire; PC : pression carotidienne.
En I, injection intraveineuse de 4 c.c. de solution contenant 0,04 gr. d'ibogine.
Chien de 21 kilogr.

Dans ces conditions si la dose injectée est faible on observe simplement un peu de ralentissement au moment de l'injection, ou quelques irrégularités sans que la pression soit sensiblement influencée, et après quelques instants la circulation se fait comme auparavant (fig. 6).

Sur le tracé ci-joint on peut voir l'effet d'une dose faible. Il est relatif à un chien de 21 kilogr. curarisé à limite. Les battements du cœur sont enregistrés par une sonde introduite dans le ventricule droit; la pression par un manomètre de François-Franck en relation avec la carotide. Sous l'influence d'une injection de 4 c.c. de solution correspondant à environ 4 centigr. d'ibogine, le cœur a quelques irrégularités, mais reprend bientôt son rythme normal. La pression n'est pas modifiée.

Des doses fortes déterminent une diminution graduelle de la pression qui paraît tenir à un affaiblissement dans l'énergie des contractions cardiaques. Chez les animaux curarisés où la respiration est entretenue artificiellement, malgré une pression très faible les battements du cœur peuvent persister très faibles pendant fort longtemps. Sur un animal intact l'injection intraveineuse de doses très fortes amènent rapidement l'arrêt respiratoire et secondairement l'arrêt du cœur.

Nous donnons un exemple de la chûte de pression se rapportant à une chienne de 5 kilogr. curarisée (fig. 7). L'énergie du cœur est appréciée par une baguette de verre introduite par la jugulaire dans le ventricule droit et reliée à un tambour de Marey (1). La pression carotidienne est indiquée par un manomètre de François-Franck; le volume du rein est enregistré au moyen de l'appareil d'Hallion et Comte. On voit sur le tracé la pression carotidienne baisser fortement sous l'influence d'une injection intraveineuse de solution contenant environ 0,08 gr. ibogine. L'énergie du cœur diminue parallèlement. Sous l'influence de deux nouvelles injections le cœur s'est ralenti, la pression s'est maintenue vers 2 centimètres pendant toute la durée de l'observation, c'est-à-dire pendant plus de trois heures.

La diminution de l'énergie du cœur tient à une action directe de l'ibogine sur le cœur. Lorsque le ralentissement est prononcé, la double vagotomie n'accélère pas les battements cardiaques, et à ce moment les nerfs gardent encore leur excitabilité. En excitant leur bout périphérique, on accentue le ralentissement et la chûte de pression.

Sur un petit chien de 2,500 kilogr. on prend la pression carotidienne qui oscille entre 11 et 12 centimètres Hg. On injecte en plusieurs fois 0,035 gr. de chlorhydrate d'ibogine par la veine saphène. Il se produit d'abord de l'accélération respiratoire et cardiaque, puis des convulsions. Malgré de faibles élévations de pression pendant les accès convulsifs, elle baisse d'une manière graduelle, le cœur se ralentissant et oscille entre 6 et 7

(1) Procédé cardiomyographique de M. le Professeur E. Meyer.

au moment où on fait la double vagotomie. Le tracé montre que le cœur continue à se ralentir. L'excitation électrique portée successivement sur

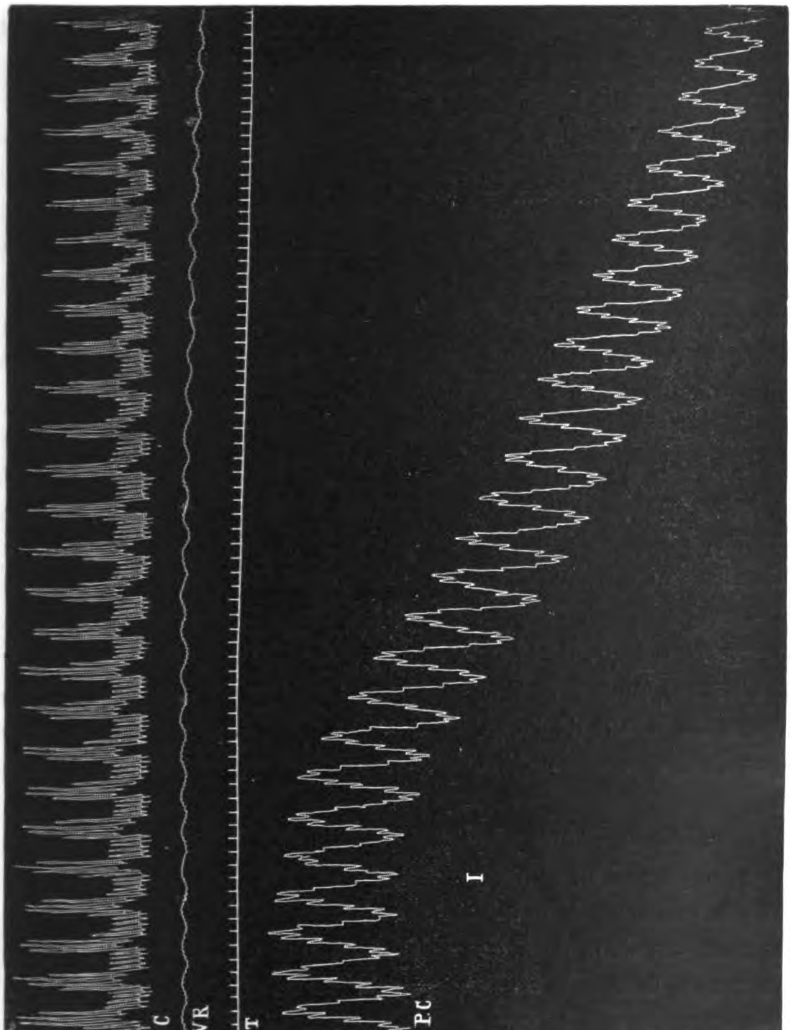


Fig. 7. — Effet des doses fortes d'ibogine sur le cœur et la pression.
C : ventricule droit; VR : volume du rein; T : temps en secondes; PC : pression carotidienne.
En I, injection de 0,08 gr. d'ibogine. Chienne de 5 kilogr.

les bouts périphériques des deux pneumogastriques diminue la pression et ralentit le cœur encore davantage (fig. 8).

De l'ensemble des résultats exposés ci-dessus on peut conclure que l'action de l'ibogine s'exerce surtout sur le système nerveux et sur le cœur.

La sensibilité et l'excitabilité réflexe sont diminuées puis abolies chez les animaux à sang chaud; la paralysie centrale est précédée d'une courte

période d'excitation décelée par l'apparition de convulsions. La persistance de la conscience et des réflexes encéphaliques au moment où la paralysie du tronc est complète semble indiquer que l'ibogine agit sur les centres intermédiaires; la mort par arrêt respiratoire indique que le bulbe est atteint.

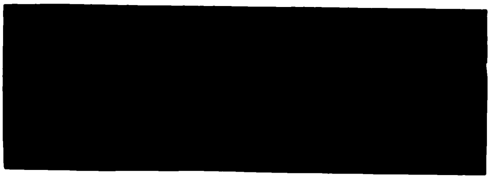
Le cœur est ralenti et la pression diminuée par une action directe sur cet organe; l'action tonique des pneumogastriques est supprimée sans que ces nerfs perdent leur excitabilité.

Les muscles et les nerfs moteurs gardent leurs propriétés, sauf chez la grenouille à une phase avancée de l'intoxication quand la dose est mortelle et que la paralysie persiste depuis longtemps.

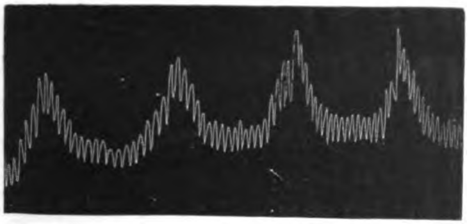
Le tableau de l'intoxication iboginique présente aussi bien chez la grenouille que chez les animaux à sang chaud de nombreuses analogies avec celui que détermine la cocaïne. L'action anesthésiante, les convulsions, l'attitude des animaux paralysés, les doses mortelles, le mécanisme de la mort sont si voisins qu'il serait souvent difficile de distinguer à première vue les animaux intoxiqués par l'une ou l'autre de ces substances. Il existe cependant des différences. L'une des principales est la brièveté de la période d'excitation qui ne se montre qu'à dose assez forte par la production de convulsions. Jamais on n'observe avec des doses faibles l'action excitante psychique caractéristique de la cocaïne; les animaux semblent bien avoir une sorte d'ivresse, mais restent en place et ne se livrent pas aux courses désordonnées du début de l'empoisonnement cocaïnique. L'ibogine ne possède pas d'action vaso-constrictive et ne paralyse pas les nerfs d'arrêt du cœur.

Il est assez difficile d'après cela d'expliquer l'usage fait par les indigènes de l'iboga qu'ils emploient comme en d'autres pays la coca ou la kola pour effectuer un travail musculaire intense sans alimentation. Les explications proposées pour ces deux dernières substances ont été leur action sur le système nerveux, le muscle ou l'énergie du cœur. L'ibogine ne paraît pas agir directement sur le travail musculaire. Chez la grenouille les muscles épuisés par de fréquentes excitations de leur nerf moteur ne paraissent pas se rétablir plus facilement sous l'influence d'injections d'ibogine Nous n'avons pas non plus constaté de différences appréciables sur nous même dans les tracés ergographiques pris avant et après mastication d'environ 5 grammes de feuilles d'iboga.

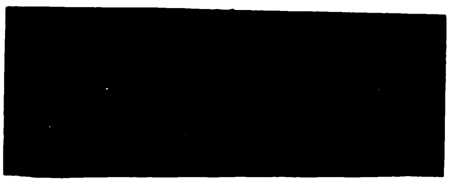
Peut-être à plus forte dose l'ibogine agirait-elle comme excitant du système nerveux; son action à ce point de vue est inférieure à celle de la cocaïne, mais son action anesthésiante est aussi prononcée; et le



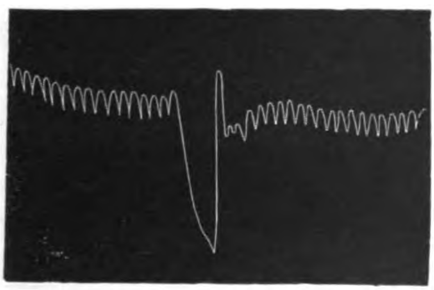
1. Pression au début; oscille entre 11 et 12.



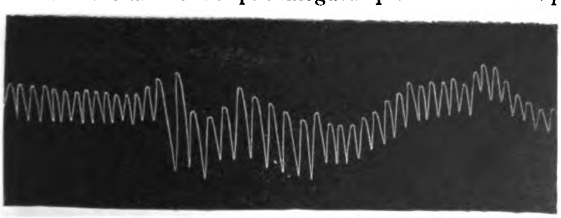
2. Après l'injection immédiatement avant la vagotomie.



3. Après double vagotomie, ralentissement plus accentué.



4. Persistance de l'excitabilité des pneumogastriques. Excit. du b. pér. du pn. dr.



Excit. du b. p. de la g.

Fig. 8. — Pression carotidienne chez un chien de 2500 gr., non anesthésié. Injection intraveineuse de 0,035 gr. d'ibogine.

rapprochement au point de vue physiologique de ces deux substances employées par les indigènes dans des buts analogues paraît offrir un certain intérêt. VON ANREP à qui l'on doit l'un des premiers et des plus importants travaux d'ensemble sur la cocaïne arrivait à cette conclusion que les propriétés de cet alcaloïde n'expliquent pas l'action merveilleuse que l'on attribue aux feuilles de coca.

Index bibliographique.

DYBONSKI et LANDRIN : *Sur l'Iboga, sur ses propriétés excitantes, sa composition et sur l'alcaloïde nouveau qu'il renferme, l'ibogaïne.* C.R., 4 nov. 1901.

HALLER et HECKEL : *Sur l'ibogine, principe actif d'une plante du genre Caberna montana originaire du Congo.*

PHISALIX : *Sur les propriétés physiologiques de l'ibogaïne.* Soc. de Biol., 7 déc. 1901.

LAMBERT : *Sur l'action physiologique de l'ibogine.* Soc. de Biol. 14 déc. 1901.

LAMBERT et HECKEL : *Sur la racine d'iboga et l'ibogine.* C.R., 23 déc. 1901.

Nancy, décembre 1901.

Aus dem Institute für physiolog. Chemie und Pharmakologie der Universität Rostock (Dir. Prof. Dr Kobert).

Ueber die sogenannte körnige Entartung der roten Blutkörperchen bei Vergiftungen.

von

Dr Albert KEIL,
Arzt aus Pyritz i. Pomm.

I. Literarische Uebersicht.

1. Ueber Hamel's klinische Beobachtungen.

Durch eine eingehende Arbeit hat vor mehr als 10 Jahren R. Heinz (1) dargethan, dass das Phenylhydrazin und seine Derivate schwere morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen hervorrufen. Er zeigte ferner, dass diese Veränderungen von den bisher aus der Pathologischen Anatomie bekannt gewordenen grundverschieden sind. Er schildert dieselben selbst folgendermassen : « Es entstehen in jedem einzelnen roten Blutkörperchen ein oder mehrere kleine (runde, ovale oder zackige) Körnchen, welche durch starke Lichtbrechung schon im ungefärbten, ohne jeden Zusatz eines Reagens angefertigten Präparate vollkommen deutlich hervortreten. Noch prägnanter wird das Bild, wenn man zu dem veränderten Blute Methylviolett-Kochsalz hinzusetzt, denn dadurch färben sich diese Gebilde intensiv blau und heben sich nun aufs Deutlichste von der gelben Blutscheibe ab. Die starke Affinität zu dem Farbstoff weist darauf hin, dass die Körnchen abgestorbenes Protoplasma vorstellen. Wir haben es also hier mit einer eigentümlichen partiellen Nekrose der Säugetiererythrocyten zu thun, bei der ein bestimmter kleiner Teil der Blutscheibe abstirbt, während der Rest zunächst noch funktionsfähig

(1) Virch. Arch., Bd. 122, 1890. p. 112.

bleibt. Nach einigen Tagen stirbt auch er ab. » In einer zweiten (1), ungemein umfassenden und nicht nur für den Pharmakologen sondern in mindestens eben so hohem Grade auch für den Physiologen, Histologen und vergleichenden Anatomen interessanten Arbeit bespricht derselbe Autor die morphologischen Aenderungen, welche durch eine Reihe von Stoffen wie *Anilin, Toluylendiamin, Amidophenol, Nitrobenzol, Dinitrobenzol, Natriumnitrit, Nitroacthan, Phenylhydroxylamin, Hydroxylamin* etc. an den roten Blutkörperchen der Kalt- und Warmblüter hervorgerufen werden. Er verfolgt die kranken roten Blutkörperchen bis zu ihrem völligen Untergange und zwar bei Vertretern sehr verschiedener Tierklassen. Endlich beschreibt er die Regeneration der roten Blutkörperchen bei all diesen Tieren aufs Genauste. Ich würde, wenn diese Arbeit mir beim Beginn meiner eigenen kleinen Untersuchung vorgelegen hätte, dieselbe entweder gar nicht oder vielleicht wenigstens in anderer Weise gemacht haben. Leider aber erschien diese Arbeit von HEINZ erst, als meine Schrift bereits als Dissertation gedruckt vorlag. Ich bin auch hinterher nicht im stande, die vielen Versuche, zu welchen ich durch HEINZ mich gedrängt fühle, auszuführen, sondern muss diese anderen überlassen und meine Versuche hier unverändert zum Abdruck bringen. Ich gehe daher weiter in der Besprechung der mich angehenden Literatur.

Unlängst veröffentlichte Dr. HAMEL (2) in tabellarischer Form die Ergebnisse von Untersuchungen, die er im Anschlusse an die Arbeiten von Prof. GRAWITZ und LITTEN (3) über basophile Körnelung der roten Blutkörperchen gewonnen hatte, und zeigt an einer Reihe von 25 Fällen, dass die erwähnte körnige Degeneration, denn um eine solche handelt es sich, besonders auch bei Bleivergiftung vorkommt. Schon bei Formen derselben, die noch gar keine Krankheitserscheinungen hatten hervortreten lassen, fanden sich diese mit allen Kern-färbenden Mitteln darstellbaren Granulierungen, sodass HAMEL das Blei als ein in erster Linie das Blut veränderndes Gift anspricht und diesen Blutbefund als wichtiges und erstes diagnostisches Merkmal hinstellt, zumal es in Fällen von Koma das urämische und diabetische ausschliesst, bei denen dieser Blutbefund fehlt. Auch prognostisch hat er Wert, insofern aus der Verminderung der Zahl entarteter roter Blutkörperchen die Ausstossung des Giftes aus dem Körper bewiesen wird. HAMEL's vereinfachte Tabelle über die Bleivergiftung möge selbst hier den Wert des Befundes darlegen.

---

(1) R. HEINZ : *Ueber Blutdegeneration und -regeneration.* Mit 3 Tafeln und 8 Kurven. ZIEGLER's Beiträge, Bd. 29, 1901, p. 299.

(2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 67, Heft 3-4.

(3) Deutsche med. Wochenschr. 1899, Nr 36 und 44.

Lfd. No	Name Stand, Alter	KURZER KLINISCHER BEFUND	Gekörnte rote Blutkörperchen
1.	Julius P., Bleiarbeiter, 32 J.	Tiefes Coma, Cyanose, Krampfanfälle, Bleisaum. Kein Albumen. Tod nach 34 Stunden.	Enorm reichlich
2.	Friedrich B., Erdarbeiter, 42 J.	Mittelschwere Kolik, Obstipation. Blässe. Tremor. Bleisaum. Kein Albumen. Mässige Arteriosklerose.	Sehr reichlich.
	Derselbe.	Nach 14täg. Behandlung sind Kolikbeschwerden und Tremor geschwunden. Mässige Blässe.	Spärlich.
3.	Victor Ra., Maler, 29 J.	Mittelschwere Kolik. Leichter Ikterus. Hämorrhag. Nephritis. Starke Koprastase. Blässe. Tremor. Bleisaum.	Sehr spärlich.
	Derselbe.	Nach 3 wöchentl. Behandl. besteht nur noch erhebliche Blässe.	Geschwunden.
4.	Johann Ru, Maler, 28 J.	Mittelschwere Kolik. Blässe. Tremor. Bleisaum. Kein Albumen.	Sehr reichlich.
	Derselbe.	Nach 12täg. Behandl. sind Kolik und Tremor geschwunden. Blässe noch vorhanden.	Geschwunden
5.	Max Ro. Klempner, 37 J.	Mittelschwere Kolik. Starke Obstipation. Mässige Blässe. Albuminurie. Bleisaum.	Reichlich.
	Derselbe.	Nach 18täg. Behandl. nur noch geringe Blässe.	Geschwunden.
6.	Paul B., Lackierer, 19 J.	Mittelschwere Kolik. Obstipation. Blässe. Kein Albumen. Bleisaum.	Reichlich.
	Derselbe.	Nach 15täg. Behandl. geheilt entlassen. Geringe Blässe.	Vereinzelt.
7.	Paul P., Bleiarbeiter, 34 J.	Mittelschwere Kolik. Obstipation. Starke Blässe. Tremor. Bleisaum. Kein Albumen.	Reichlich.
	Derselbe.	Nach 10täg. Behandl. geheilt entlassen. Starke Blässe.	Vereinzelt.
8.	Friedrich Ri, Rohrleger, 30 J.	Leichte Kolik. Starke Blässe. Kein Albumen. Bleisaum.	Reichlich.
	Derselbe.	Nach 15täg. Behandl. geheilt entlassen. Starke Blässe, aber wesentlich geringer als vorher.	Vereinzelt.
9.	August S., Bleifahrer, 42 J.	Leichte Kolik. Erhebliche Blässe. Kein Albumen. Bleisaum.	Ziemlich reichlich.
	Derselbe.	Nach 14täg. Behandl. geheilt entlassen. Mässige Blässe.	Geschwunden.
10.	Selma G., Bleiarbeiterin, 20 J.	Ganz leichte Kolik. Geringe Obstipation. Kein Albumen. Keine Blässe. Bleisaum.	Reichlich.
	Dieselbe.	Nach 8täg. Behandl. geheilt entlassen.	Spärlich.
11.	Bertha R., Arbeiterin, 21 J.	Seit Anfang November 1899 mit Blei beschäftigt. Ende Dezember an schwerer Magenkolik erkrankt. Seit dieser Zeit nicht mehr mit Blei gearbeitet. Anfang Februar 1900 wegen Magenblutung dem Krankenhause eingeliefert. Leichter Bleisaum. Erhebliche Blässe.	Spärlich,

Lfd. No	Name, Stand, Alter	KURZER KLINISCHER BEFUND	Gekörnte rote Blutkörperchen
12.	Franz M., Maler, 24 J.	Seit 3 Wochen an leichter Kolik leidend und deshalb in kassenarztl. Behandl. Jetzt noch zeitweilig leichte Magenkrämpfe. Geringe Blässe. Kein Albumen. Bleisaum.	Spärlich.
13.	Carl T., Böttcher, 50 J.	Schwere Kachexie. Geistesverwirrung. Doppelseitige Radialislähmung. Fieber. Albuminurie. Diarrhöen. Hochgradige Blässe. Bleisaum.	Sehr reichlich.
	Derselbe.	Nach 4 wöchentl. Behandl. geheilt bis auf die Radialislähmung, die nur linksseitig eine Besserung zeigt. Psyche klar. Gute Reconvalescenz. Blässe geringer geworden.	Geschwunden.
14.	August M., Maler, 36 J.	Doppelseitige Radialislähmung. Keine Kachexie. keine Blässe. Bleisaum. Vor Aufnahme ins Krankenhaus bereits 14 Tage in Behandl. des Kassenarztes.	Vereinzelt.
15.	Herman R., Schritsetzer, 16 J.	Akute hämorrhag. Nephritis. Kein Bleisaum. Leichte Blässe. (Patient pflegt seine Zähne sehr peinlich.)	Spärlich.
16.	Emil H., Werkmeister 41 J.	Schrumpfniere Arteriosklerose. Herzhypertrophie. Blässe. Tod im urämischen Anfall. Vor vielen Jahren wiederholt an Bleikolik gelitten. Vor 2 Jahren einsetzende « akute Nephritis mit Uebergang in Schrumpfniere ». Seit mehreren Wochen nicht mehr gearbeitet.	Sehr spärlich.
17.	Franz G., Maler, 20 J.	Seit dem 15. Jahre Maler. Hier wegen leichter Gonorrhoe in Behandl. Innere Organe ohne Befund. Nie an Bleiintoxication gelitten. Keine Blässe. **Kein** Bleisaum.	Ziemlich reichlich.
18.	Daniel L., Bleiarbeiter, 24 J.	Seit dem 15. Jahre Bleiarbeiter. Hier wegen uncomplicierter Gonorrhoe behandelt. Innere Organe ohne Befund. Mässige Blässe. Bleisaum.	Ziemlich reichlich.
19.	Albert St. Bleiarbeiter, 23 J.	Seit dem 15. Jahre Bleiarbeiter. Hier wegen Eczema bullosum in Behandl. Nie an Bleiintoxication gelitten. Innere Organe ohne Befund. Keine Blässe. Bleisaum.	Wenig reichlich.
20.	Albert F., Bleiarbeiter, 24 J.	Seit dem 15. Jahre mit Blei beschäftigt. Hier wegen Lungenspitzenkatarrh in Behandl. Mässige Blässe. Nie an Bleiintoxication gelitten. Bleisaum.	Spärlich.
21.	Bruno M., Mechaniker, 34 J.	Arbeitet seit mehreren Jahren an Accumulateren. Hier wegen Mitralinsufficienz mit akuter Leberschwellung in Behandl. Früher nie bleikrank gewesen. **Kein** Bleisaum.	Ziemlich reichlich.
22.	Johann M., Maler, 25 J.	Seit 11 Jahren Maler, war nie bleikrank. Leichte Blässe, deutlicher Bleisaum. Weicher Puls. Innere Organe ohne Befund.	Mässig reichlich.
23.	Otto K., Maler, 28 J.	Seit 15 Jahren Maler. War nie bleikrank. Leichte Blässe. Leichter Bleisaum. Weicher Puls. Innere Organe ohne Befund.	Mässig reichlich.
24.	Heinrich F., Anstreicher, 43 J.	Wiederholt an Bleikolik erkrankt. Zuletzt vor 5 Jahren. Spärlicher Bleisaum. Blässe. Arteriosklerose. Schrumpfniere. Herzhypertrophie. Seit 5 Wochen nicht mehr gearbeitet.	Keine.
25.	Franz D. Arbeiter, 36 J.	Früher Bleiarbeiter u. zweimal an Kolik erkrankt. Seit 4 Jahren keine Berührung mehr mit Blei. Jetzt wegen Supraorbital-Neuralgie in Behandl. Kein Bleisaum. Innere Organe ohne Befund.	Keine.

In weiteren Rubriken dieser Tabelle, für die das Material das städtische Krankenhaus zu Charlottenburg (Prof. Dr. GRAWITZ) lieferte, zeigte HAMEL, dass die körnige Entartung unabhängig ist von anderen morphologischen Veränderungen.

Seine Versuche, an Mäusen durch Fütterung die Erscheinung hervorzurufen, hatten nur vorübergehenden Erfolg. Aufgabe meiner Arbeit war es zunächst, an eingehenderen Tierversuchen Dr. HAMEL's negative Erfolge zu controllieren. Da jedoch, ehe ich die Ergebnisse darüber, durch notwendigere Arbeiten behindert, niederschreiben und veröffentlichen konnte, eine umfangreiche Arbeit von « Privatdocent Dr. H. STRAUSS und cand. med. R. ROHNSTEIN : Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anämieen » (Berlin 1901, Aug. Hirschwald) meine Ergebnisse teilweise vorweg genommen hatte, so dehnte ich meine ursprünglich nur auf Blei bezüglichen Untersuchungen noch auf Thallium, Kupfer, Kobalt und Arsen ja zuletzt sogar noch weiter aus.

Wenngleich die oben genannten Autoren bei ihren Vergiftungen mit Blei an Kaninchen mit demselben Präparat, wie es HAMEL benutzte, diesem gegenüber positive Ergebnisse erzielten, so haben sie doch mit Dr. HAMEL nach den Anschauungen der modernen Pharmakologie bei ihren Versuchen in der Wahl des zu fütternden Bleipräparates einen Fehler begangen, der sich sicher bei weiteren Versuchen deutlich bemerkbar gemacht hätte. Sie gaben ihren Tieren in der Nahrung und mit der Schlundsonde Bleiacetat; dieses ist entschieden ungeeignet, weil es in hinreichender Menge als adstringierendes, ja ätzendes Mittel lokale Wirkungen hervorruft, welche die des Bleies als solches verdecken. Dass HAMEL's Tierchen sich trotz wochenlanger Fütterung wohl befanden und nur vorübergehend den uns interessierenden Befund darboten, ist ein Beweis dafür, dass die Dosis des Giftes zu gering war, da die Versuchstiere von Dr STRAUSS und meine eigenen mit der Steigerung der Gabe auch um so stärker afficiert wurden.

Ich benutzte, um meine Beobachtungen nicht durch die lokal reizenden Wirkungen der einfachen Bleisalze zu trüben, ein Bleialbuminat. Das von HARNACK mit so grossem Erfolge angewandte Bleiäthylacetat mied ich wegen seiner stark narkotischen Wirkung, und weil ich keine akute Intoxikation erzielen wollte, also auch keine schnell lösliche Verbindung brauchte. Vielmehr lag mir daran, durch mehr oder weniger reichliche Einverleibung von Blei bei möglichster Vermeidung von Nebenwirkungen das Vorhandensein und die entsprechende Zu- oder Abnahme entarteter roter Blutkörperchen, wie sie beim Menschen festge-

stellt war, zu bestätigen und dazu schien mir die chronische Giftwirkung geeigneter zu sein.

2. UEBER DIE GIFTWIRKUNG DER VON MIR VERFÜTTERTEN METALLE.

Bevor ich auf die Herstellung meines Bleipräparates und die anderen Metallpräpaparate eingehe, möchte ich im Anschluss an Prof. KOBERT's Lehrbuch der Intoxikationen einiges über die Wirkung meiner Versuchsmetalle berichten.

Wenn wir von der lokalen Wirkung der schweren Metalle absehen, die in Aetzung und Häutchenbildung besteht, und nach HARNACK (1) im Tier-Experiment möglichst vermieden werden muss, so finden wir für die chronische Vergiftung mit *Blei* zunächst Lähmungen des centralen Nervensystems, Extensorenlähmung und Muskelatrophie; tetanische Kontraktion des Darmrohrs mit schwerer Kolik und Verstopfung. Die Ernährung liegt darnieder, es besteht Blutarmut und Blässe der Haut, der Puls ist verlangsamt und hart. Dann können schwere Störungen des Sehvermögens, Amblyopie und vollständige Blindheit, ferner Delirien und Eklampsie eintreten. Als Hauptbefund bei der Section finden sich in der Niere reichliche Ablagerungen von Harnsäure, sodass die Niere beim Schneiden knirscht. In vielen anderen Organen, namentlich in der Leber, ist Blei selbst nachweisbar. Am Zahnfleisch findet sich der bekannte Bleisaum. Die Elasticität der Arterienwandungen ist infolge von Veränderung des Endothels und der Muskularis herabgesetzt. Entsprechend der Lähmung finden sich Atrophieen der Vorderarmstrecker und deren Nerven; unter Hirn- und Rückenmarkshäuten Ansammlung seröser Flüssigkeit.

Hinsichtlich der chronischen *Kupfer*-Vergiftung beim Menschen haben sich die Angaben der Autoren von jeher vielfach widersprochen. Während die einen Symptomencomplexe aufbauten, ähnlich denen bei chronischer Bleivergiftung, stellten andere den grössten Teil derselben in Abrede. Neuerdings hat LEWIN in einer längeren Arbeit (2) dargethan, dass an Menschen chronische Kupfervergiftungen nicht mit Sicherheit zu beobachten sind. Ich möchte hier nur behaupten, dass sie bei Tieren wohl vorkommen und bei meinem Versuchs-Huhne vorhanden gewesen sind.

Das *Thallium* erzeugt Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, wo

---

(1) *Ueber die Wirkungen des Bleies auf den tierischen Organismus.* Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmak., Bd. 9, 1878, p. 152.

(2) *Untersuchungen an Kupferarbeitern.* Deutsche med. Wochenschr., 1900, p. 689.

solches in Frage kommen kann, Durchfälle, Apathie, Dyspnōe und tonische Krämpfe. Von Seiten des Nervensystems zeigen sich als auffallendste Störung überhaupt träger, unsicherer Gang, Hin- und Herschwanken beim Stehen und Gehen und Zittern. Die Herzthätigkeit ist schwach und beschleunigt, die Atmung verlangsamt. Der pathologisch-anatomische Befund ergiebt nur wenig. Am häufigsten finden sich Hyperämie und Hämorrhagieen in der Magen-und Darmschleimhaut. Auch etwa linsengrosse Geschwüre im Magen kommen vor. Die Niere ist stets ähnlich wie bei vielen anderen Schwermetallen mehr oder weniger entzündet. Als gemeinschaftliche Wirkung für Blei, Thallium und Kupfer führt WOLDEMAR LUCK in seinen unter Prof. KOBERT geschriebenen « Beiträgen zur Wirkung des Thalliums » (Dorpat 1891), denen ich gefolgt bin, lähmende Wirkung auf das Herz an. Dass die von ihm erwähnte, nicht näher definierbare Alteration des Blutes die Veränderung ist, mit der ich mich in dieser Arbeit beschäftigte, ist nicht unmöglich.

Von der Giftwirkung des *Kobaltes* sind nach der bisher vorliegenden Litteratur die parenchymatöse Nephritis, hämorrhagische Enteritis und Hepatitis die wichtigsten. Weitere Mitteilungen über Kobalt von meinem Kommilitionen HÜBNER sind in diesem Archive bereits mitgeteilt worden.

Die chronische Wirkung des *Arsens,* wie wir sie bei Arsenicophagen finden, zeigt sich in Katarrh der oberen und tieferen Luftwege, des Magens und der Augenbindehäute, in Erkrankungen der Haut, wie ausgebreitetem Ekzem, Herpes Zoster, Melanosis, Dermatitis squamosa, Haarausfall und Deformation der Nägel. Die geistigen Fähigkeiten schwinden; es treten Lähmungen, namentlich der Beine auf, ferner Anästhesien, Parästhesien, multiple Neuritis, Muskelschwund.

Bei der Section finden sich die Niere, Herz und Gefässe in fettiger Entartung. Die Leiche ist gut conserviert, Muskel und Nerven sind ebenfalls entartet.

Fassen wir also kurz noch mal die Hauptveränderungen bei den genannten 5 Giften zusammen, so sind es schwere Schädigungen fast der gesamten Baucheingeweide, der Nerven und Muskeln.

3. UEBER BLUTGIFTE.

Ausgesprochene Veränderungen des Blutes sind also, abgesehen von den Anämien infolge der gestörten Ernährung, die wieder durch die Schädigung des Verdauungsapparates bedingt sind, bei den uns hier interessierenden Metallen nicht beschrieben worden. Da aber gerade deren Wirkung auf die roten Blutkörperchen hier dargestellt werden soll, so

möchte ich auch über die Blutgifte im allgemeinen etwas voraufschicken. Es handelt sich im Folgenden um Gifte, die nicht auf das Serum sondern nur auf die Blutkörperchen wirken. Ich halte mich bei meinen Ausführungen an die Anschauungen Prof. KOBERT's und seiner Schüler.

Eine erste Gruppe, welche man die Gruppe der *Agglutinine* nennt, verändert die Beschaffenheit der roten Blutkörperchen derartig, dass sie klebrig werden und bei gegenseitiger Berührung zu siegellackfarbigen Klumpen sich zusammenballen. Diese verstopfen die Gefässe und führen dadurch schwere Störungen des Blutkreislaufes herbei. Als bekanntester Vertreter dieser Gruppe von Blutgiften wird das Ricin genannt, ein Eiweisskörper aus dem Samen von Ricinus communis, sowie das Abrin, ein Eiweisskörper aus der Paternostererbse von Abrus precatorius. Dass hierher auch eine grosse Zahl von Toxinen der Mikroben gehören, unterliegt wohl keinem Zweifel mehr.

Eine zweite Art von Blutgiften, die der sogen. *Hämolysine,* laugt den Farbstoff aus den roten Blutkörperchen aus. Dieser wird in der Leber teils aufgespeichert, teils in Gallenfarbstoff umgewandelt. Falls aber seine Menge gross ist, wird unter beträchtlicher Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes ein Teil des Hämoglobins in Methämoglobin übergeführt. Ein Gemisch von beiden setzt sich leicht in den Cylindern der Niere ab und verstopft die Lumina der gewundenen und geraden Kanäle. Die Stromata der ausgelaugten Blutkörperchen bedingen einfach mechanisch Kapillarembolien und erhöhen die Neigung des Blutes zur Gerinnung. In diese Gruppe gehören, um einige bekannte Stoffe anzuführen, der Arsenwasserstoff; hierher das Phallin, welches sich bisweilen, aber nicht immer, im Knollenblätterschwamm, Amanita phalloides, findet; hierher die Helvellasäure aus der Lorchel, Helvella esculenta; hierher die Quillajasäure und das Sapotoxin aus dem Waschholz, Quillaja Saponaria; hierher das Senegin und die Polygalasäure der Senegawurzel; hierher das Sapotoxin aus der Kornrade, Agrostemma Githago; hierher die Glykoside der Sarsaparille, das Solanin aus den verschiedenen Solanumarten, wie Nachtschatten, Tomate, Kartoffel und schliesslich das Dulcamarin aus dem Bittersüss, einer Schwesterpflanze der zuletzt genannten.

Wir kommen jetzt zu einer dritten Gruppe von Blutgiften, den sogen. *Methämoglobinbildnern*, welche den Sauerstoff des Oxyhämoglobins, das ja nur eine lockere Verbindung des Sauerstoffs mit dem Blutfarbstoff darstellt, fest an das Hämoglobin binden, sodass er nicht an die Gewebe abgegeben werden kann, infolge dessen Dyspnöe und schliesslich Erstickung eintreten muss. Diese feste Verbindung von O und Hb heisst Methämoglobin. Sie

ist von sepiabrauner Farbe und zeigt im Spektrum einen Absorptionsstreifen im Rot. Herbeigeführt wird sie durch Vergiftung mit chlorsauren Salzen, Pyrogallussäure, Chrysarobin und einigen anderen organischen und unorganischen Stickstoffverbindungen. Ferner sind es einige Benzolderivate und nach DRAGENDORFF auch der Schwefelkohlenstoff.

Weiter existiert eine vierte Gruppe von Blutgiften, deren Glieder mit dem Hb feste Verbindungen eingehen. Hierher gehören Blausäure und Kohlenoxyd. Von diesen ist als Blutgift praktisch nur das letzte wichtig, weil bei dem ersten meist eine andere Giftwirkung schon früher deletär wirkt, bevor es zu einer Verbindung des gesammten Hb mit dem Gifte kommt.

Das Kohlenoxyd bildet den Uebergang zu einer fünften Gruppe von Giften, nämlich zu 15 Metallen, zu denen auch unser Blei, Kupfer, Thallium und Kobalt gehören, sowie wohl auch das metallähnliche Arsen. Sie alle bilden nach Versuchen im Reagenzglas unter geeigneten Bedingungen feste Arterinverbindungen, in denen das Metall larviert ist, so dass die gewöhnlichen Reagenzien die Anwesenheit dieser Metalle meist nicht ohne Weiteres anzeigen. Diese Metallarterin-Bildung findet unter Umständen auch in unaufgelösten Blutkörperchen, sowohl ausserhalb des Körpers als im Gefässsystem bei Einspritzung von indifferenten Metall-Doppelsalz-Lösungen statt. Ich verweise betreffs Arterin auf die Ausführungen von H. U. KOBERT (1). Das gebildete Metallderivat der Blutkörperchensubstanz ist aber nicht lebensfähig sondern stirbt ab.

Eine *sechste*, der fünften und dritten offenbar sehr nahe stehende *Gruppe*, bilden die oben genannten von HEINZ untersuchten Substanzen.

II. Meine eigenen Untersuchungen.

1. EINIGE BEMERKUNGEN ÜBER DIE VERWANDTEN PRÄPARATE DER GIFTE.

Warum ich zu meinen Tiervergiftungen mit Blei ein anderes Präparat benutzt habe als Dr HAMEL und STRAUSS, habe ich bereits oben auseinandergesetzt. Die Herstellung geschah in folgender Weise : Zu 100 c.c. einer 5 %, Nutrose- (Kaseinsaures Natrium) Lösung wurden unter Umrühren 5 c.c. einer 10 % Bleiacetatlösung zugesetzt. Der dicke, käsige Niederschlag wurde mit Wasser ausgewaschen, dies mit Alkohol und dieser mit Aether entfernt. Dann wurde die Masse im Wärmeschrank getrocknet, wobei sie sich in eine harte, leimartige Substanz umwandelte.

(1) *Das Wirbeltierblut in mikrokristallographischer Hinsicht.* Mit 26 Abbildungen. Stuttgart, 1901.

Diese wurde pulverisiert und mit Gummi und Zucker zu Pillen verarbeitet. Ein Teil wurde zu subkutanen Injektionen gelöst; und zwar wurde je 1 gr. des Bleialbuminates in 10 c.c. 0,1 %iger HCl-Lösung mit einer Spur Pepsin anverdaut und die HCl dann neutralisiert.

Analytisch ergab sich, dass die Substanz, wie sie aus dem Wärmeschranke kam, 9 % Gesamtasche und zwar 7 % Blei als PbO und nur 2 % andere Bestandteile enthielt; 79,9 % der Asche also waren PbO. Bei den Berechnungen wurde aus 2 Analysen, die in der Aschenbestimmung nur um 0,13 gr. differierten, das Mittel genommen.

Mit den Pillen wurden 4 weisse Mäuse, 1 Huhn und 1 Taube gefüttert. 1 Katze erhielt den frisch aus der Nutroselösung gefällten Niederschlag mit Milch verrührt. 4 Frösche, 1 Schildkröte und 1 Igel erhielten subkutane Injektionen des anverdauten Bleialbuminates.

Das Thallium wurde als kohlensaures Salz in Pillen mit 0,002 gr. Substanz 2 Hühnern gegeben; ein anderes Huhn bekam Kupfer in Form von Pillen aus dem von Prof. KOBERT(1) angegebenen Kuprohämol.

Kobalt wurde in Form des sogen. STUART'schen Salzes d. h. des citronensauren Kobaltoxydulnatrium, von Herrn HÜBNER einem Kaninchen gegeben.

Untersuchungsobjekt für Arsen war ein in die Behandlung von Prof. KOBERT gekommener Arsenicophage.

2. AUFZÄHLUNG DER GEMACHTEN VERSUCHE.

Bei den folgenden Versuchsprotokollen beschränke ich mich auf eine Darstellung der ohne irgendwelche Untersuchungsmethoden wahrnehmbaren Krankheitserscheinungen, da eine genauere Untersuchung bei den vielen Tieren zu viel Zeit in Anspruch genommen hätte und auch nicht notwendig war, weil uns hier nur die Veränderung am Blute allein interessiert. Deshalb wurde die Menge des beigebrachten Giftes auch nur bei den Tieren bestimmt, die mit den leicht zu berechnenden Pillen gefüttert wurden. Wichtig ist hier nur die Frage, ob die Blutveränderung den zu beschreibenden Krankheitserscheinungen voraufging oder nicht.

A) **Blei.**

Vier Mäuse. — Die deutlichsten Symptome bei der Bleivergiftung zeigten Mäuse. Die erste erhielt an drei Tagen fünf Pillen, also 0,5 Bleialbuminat und war am dritten

(1) *Ueber den jetzigen Stand der Frage nach den Pharm. Wirkungen des Kupfers,* Vortr. in d. Sitzung d. Naturforschergesellsch. zu Dorpat, am 17. November 1894. Abgedruckt in der Deutschen med. Wochenschrift.

Tage tot. Vielleicht war an dem so baldigen Exitus der Umstand mit Schuld. dass ich versäumt, ihr in der Nahrung Fett zu geben. Denn eine zweite Maus erhielt in der Zeit vom 9. bis 29. Aug. 42 Pillen, also durchschnittlich täglich 0.21 Pb-Alb. oder 0,0147 Pb O. Sie wurde getötet. Die dritte Maus frass vom 24. bis 29. Aug. 20 Pillen und wurde am 30. Aug. tot gefunden, mit starker Auftreibung des Leibes. Eine 4. Maus, die zunächst nur als normales Vergleichstier gedient hatte, bekam an 3 Tagen 8—10 Pillen und wurde dann getötet.

Bei allen vier Tierchen fiel schon vom 2. oder 3. Tage nach Beginn der Fütterung an eine Abnahme des reinen, weissen Glanzes und der Glätte des Felles auf. Sie wurden struppiger und hielten sich nicht mehr so sauber wie früher, magerten sichtbar ab, stellten ihre sonst so lebhaften Bewegungen ein und wurden blutärmer, was man gegenüber dem gesunden Vergleichstier hauptsächlich an den zarten, durchscheinenden Ohrmuscheln beobachten konnte. Die Augen verloren das lebhafte, schöne Rot der Albinos und sanken tiefer in die Höhlen zurück. Die Atemfrequenz war stark vermehrt. Das Blut wurde dem Tierchen entnommen, indem mit einem Scheerenschnitt ein Stückchen vom Schwanze abgeschnitten wurde. Nach dieser Verwundung frass eine Maus ihren Schwanz weiter bis auf einen ganz kurzen Stummel ab.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Bauchorgane dieser 4 Mäuse fand sich nichts Abnormes. Der Kot war gegenüber dem schmutzig dunkelgrünen des Vergleichstieres tiefschwarz, bei zweien stets sehr fest und pillenförmig, bei den beiden anderen ungeformt und breiig, und wurde auf dem Boden breitgeschmiert. Bei der zweiten wurde er qualitativ untersucht und enthielt sehr viel Blei.

Huhn. — Sehr wenig afficiert wurde ein Huhn von mittlerer Grösse. Es bekam vom 31. Juli bis 24. Aug. täglich 5 Pillen, dann bis zum 5 Sept. täglich 8 zu 0,1 Pb-Alb. Vom 7. Sept. dann aber täglich 5 Pillen zu 0,25 Pb-Alb. Trotz dieser Menge Gift war an dem Huhn zunächst nichts Krankhaftes zu bemerken. Erst nach etwa 6—7 wöchentlicher Fütterung trat eine sehr erhebliche Mauserung ein, von der es vielleicht nicht unmöglich ist, dass sie durch die Bleifütterung begünstigt, wenn nicht hervorgerufen wurde. Denn auch bei den Mäusen war das Fell ja deutlich verändert und nach Buschke (Berl. Klin. Wochenschr. 1900 N° 53), der Thallium-Acetat weissen Mäusen verfütterte, trat daraufhin bei den Tierchen Alopecie ein. Dass aber Thallium und Blei sowohl chemisch als auch in toxikologischer Hinsicht sehr ähnlich sind, habe ich hier ja auch schon gezeigt. Etwa 8 Tage nach Beginn dieser Mauserung setzte ich, nachdem 2 mal Blut durch einen Einschnitt in den Kamm entnommen war, die Fütterung aus.

Eine in einem Bauer gehaltene *Taube* wurde mit 10 × 5 und 6 × 8 Pillen zu 0,05 Pb-Alb., also 16 Tage lang gefüttert und am 17. tot gefunden. Auffällige Krankheitserscheinungen wurden nicht bemerkt. Das Blut wurde dem secierten Herzen entnommen. Die mikroskopische Untersuchung ergab in der Leber zahllos abgelagerte, kleine Klumpen von Blutfarbstoff, denen gegenüber man in den Gefässen die erhaltenen roten Blutkörperchen deutlich erkennen konnte. In der Niere fanden sich ebenso zahlreiche, teils kleinere teils grössere Anhäufungen von stark glänzenden, grössere Anhäufungen von stark glänzenden, grösseren oder kleineren rundlichen Gebilden und kurzen, stäbchenförmigen Krystallen, die ich nicht zu deuten vermochte, die aber nach einer Arbeit von Baron Vietinghoff aus unserm Institut als Oxalsäure-Krystalle aufzufassen sind. Eine Schwärzung als Nachweis für Schwefelblei trat auf Zusatz von Schwefel-

ammon nicht ein. Auch aus Harnsäure konnten die Krystalle nicht bestehen, da die Schnitte mit Formalin gehärtet waren, das die Harnsäure löst.

Katze. — Eine Katze frass zweimal den in oben beschriebener Weise frisch gefällten käsigen Niederschlag aus je 100 c.c. Nutroselösung in Milch fein verrührt. Da jede Portion etwa 0,27 gr. Pb enthielt und sie die erste vom 14—17. Aug. frass, so haben wir es hier mit einer ganz akuten Vergiftung zu thun. Am 18. Aug. zeigten sich schwere Cerebralstörungen und heftiges Erbrechen. Fauchend und mit funkelnden Augen schoss sie aus einer Zimmerecke verjagt in die andere, um dort klagend und teilnahmlos liegen zu bleiben, bis sie wieder verscheucht wurde. Dies Bild bestand 2 Tage lang und wiederholte sich in höherem Grade, nachdem das Tier vom 24. Aug. ab abermals in derselben Weise gefüttert war, doch schon kürzere Zeit als das erste mal nach Beginn der Fütterung. Blut wurde dem Tier zweimal aus der Randarterie des Ohres genommen und dann die Fütterung eingestellt. Im untersuchten Harn fand sich während der Fütterung kein Blei, wohl aber sehr reichlich Eiweiss.

Igel. — Ein Igel erhielt vom 2.—13. Aug. die genannten subkutanen Injektionen und zeigte vom 4. Tage an schwere Krankheitserscheinungen; vom 8. Tage ab nahm er keine Nahrung mehr zu sich, lag meist vollständig zusammengerollt mit sehr oberflächlicher und frequenter Atmung da und wurde am 13. Aug. tot gefunden. Die Section ergab nichts auffallendes. Auch an den mikroskopischen Präparaten der Bauchorgane war ausser geringen Blutungen in Leber und Niere nichts auf Bleiwirkung beruhendes Pathologisches zu finden.

Schildkröte. — Eine Testudo graeca erhielt täglich vom 25. Aug. an subkutane Injektionen des anverdauten Bleialbuminates in die grossen Hautfalten der Extremitäten. Deutlich krank erschien sie vom 28. ab. Sie lag, während sie früher munter im Zimmer umherspazierte, mit eingezogenem Kopf und Gliedern ganz ruhig und setzte, wenn man diese aus dem Panzer hervorziehen wollte, keinen Widerstand, was sie früher that, entgegen. Nahrung nahm sie bis zum Tode am 31. nicht mehr zu sich. Ausser einer starken Injektion des Magen- und Darmkanals ergab die Sektion nichts Abnormes. Die mikroskopischen Schnitte aus den Bauchorganen zeigten sehr schön in reicher Menge abgelagertes physiologisches Melanin, ausser ganz geringfügigen Blutungen in den Nierenkanälchen aber sonst nichts Pathologisches.

Frösche. — Ebenso wie die Schildkröte wurden 4 mittelgrosse Frösche (Rana esculenta), subkutan vergiftet. Der erste erhielt vom 2. bis 21. Aug., der zweite vom 11. bis 19. Aug., der dritte vom 23. bis 29. und der vierte vom 23. bis 31. Aug. täglich das Gift in den Dorsal-Lymphsack injiciert. Der erste, zweite und vierte wurden am Tage nach der lezten Injektion tot gefunden, der dritte lege artis seciert und das Blut aus dem noch schlagenden Herzen entnommen. Bei diesem fehlte das bei den anderen vorhandene stark blutige, reichliche Exsudat im Rücken-Lymphsack.

B) **Arsen.**

Die Krankengeschichte des erwähnten Arsenicophagen ist folgende: Der jetzt 57jährige Patient war bis zu seinem 30. Jahre gesund. Bis dahin hager, wurde er seit seiner Verheiratung stark, was er auf die Darreichung von Arsen durch seine Frau, die ihn damit habe morden wollen, zurückgeführt hatte. Nach der Absonderung von ihr nahm er sehr schnell um 20 Pfd. an Gewicht ab. Auf seine Angabe über die Darreichung des Giftes durch seine Frau verordnete ihm ein Arzt gegen diese plötzliche starke Abmage-

rung, die als Ausfallserscheinung gedeutet wurde, im Jahre 1885 wieder Arsen und zwar von

Rc. Sol. Fowler. 10,0
Aq. Lauroc. 20,0
3 × tgl. 8 Trpf.

Danach nahm er wieder an Gewicht zu. Von 1893 ab aber musste er die Dosis auf 3 × tgl. 20 Trpf. steigern, und nebenbei nahm er noch von folgendem Recept 3 × tgl. 1 Messerspitze voll:

Rc. Bismut. subnitr. 3,0
Pepsini germ. 1,5
Rhiz. Zingb. 0,3
Sacchari 25,0

Seine jetzigen Klagen bestehen in Auswurf, in Trockenheit des Halses und Gewichtsabnahme, sobald er in der Dosis heruntergeht.

c) **Thallium.**

Zwei Hühner. — Das erste mit Thallium carbonicum vergiftete Huhn erhielt in steigender Dosis an 14 Tagen 50 Pillen zu 0,002 gr. Substanz, d. h. also im ganzen 0.1 gr. Begonnen wurde mit der Fütterung am 6. Januar, am 25. Januar wurde das ca. 2000 gr. schwere Tier durch Entbluten getötet. Die Gerinnung des Blutes trat etwas später ein als normalerweise, war aber von normaler Intensität und liess beim Stehen ein nicht rot gefärbtes Serum sich abscheiden. Die Beine des Tieres waren in den beiden letzten Tagen völlig bewegungslos, die Flügel beinahe völlig gelähmt. Beim Abziehen der Haut fiel auf, dass sich im subkutanen Bindegewebe sehr zahlreiche, bis hirsekorngrosse, weisse Knötchen fanden, welche sich hart anfühlten, meist rundliche Gestalt hatten, aber abgeflacht waren und den Eindruck machten, als ob es ausgeschiedene Harnsäure wäre. Die daraufhin angestellte Murexidprobe gab kein sicheres Ergebnis. Es war aber auch kein Fett, denn die Knötchen waren nicht in Aether löslich. Speiseröhre und Kropf waren blass, glatt und ohne irgend welche Veränderungen. Auch alle weiteren Organe waren durchaus normal bis auf die Leber. Diese zeigte auf dem Durchschnitt und auf der Oberfläche aller Lappen zahlreiche bis linsengrosse Herde, welche den Eindruck von Nekrosen machten. Makroskopisch war jedoch keine Harnsäureabscheidung darin nachweisbar, ebensowenig in anderen Organen, besonders auch nicht in der Niere. Die gesamte Darmschleimhaut, einschliesslich der beiden Blinddärme, war durchweg blass, fast weiss. Beim Einlegen in Schwefelammon jedoch wurde die Schleimhaut der beiden Blinddärme schwarz zum Beweis, dass hier eine Metallausscheidung stattgefunden hatte. In den mikroskopischen Präparaten von Niere, Milz, Herzfleisch und Muskeln der Beine, die teils mit Alkohol, teils mit Formalin behandelt waren, fand sich wiederum nichts Abnormes. Jedoch zeigte die Leber in den oben angedeuteten Herden verringerte Färbbarkeit und starke Anhäufung von Leukocyten, ein Befund, der die makroskopische Diagnose auf Nekrosen bestätigte.

Das zweite 1450 gr. schwere Huhn erhielt 7 Tage lang je 5 Pillen, also 0.07 gr. Thalliumkarbonat. Am 7. Tage schon zeigte es schwache Lähmungen, nahm auch von jetzt ab kein Futter mehr zu sich und war am Morgen des 12. Tages tot. Das Gewicht war auf 1300 gr. gefallen. Bei der Section zeite sich äusserlich nichts besonderes. Nach Abziehen der Haut fanden sich auch nicht die beim vorigen Huhn näher beschriebenen

eigenartigen Gebilde in Fett, deretwegen nur noch dies zweite Huhn von Herrn Dr HOFFMANN, der über Harnsäureproduktion und Ausscheidung arbeitete, vergiftet wurde. Das überall weiche Fett fand sich im Gegenteil ganz normal, die Muskulatur der Brust ebenfalls. Das reichlich entwickelte Blumenfett im grossen Netz war auch ohne Veränderung; dagegen zeigten sich im Mesenterium der Därme, namentlich im Bereiche der die Bauchspeicheldrüse umgebenden Darmschlingen eigenartige schwarzpunktierte Zeichnungen, welche sofort den Gedanken rege machten, es möchte sich hierbei um mit Thallium beladene Wanderzellen handeln. Ein Blick ins Mikroskop bestätigte diese Vermutung. Denn die schwarzen Punkte waren da, wo sie einzeln lagen, deutlich als Phagocyten zu erkennen, welche mit kohlschwarzen Massen vollgepfropft waren. Sie ähnelten auffallend den melaninführenden Zellen der normalen Winterfroschleber. Die Schleimhaut des betreffenden Darmstückes war ebenfalls grauschwarz verfärbt, der übrige Teil der Dünndarmschleimhaut aber weiss, ebenso auch die des Dickdarms und der Kloake. Beide Blinddärme aber zeigten in analoger Weise die schwärzliche Verfärbung, wie sie z. B. für Wismut im Arch. f. exper. Pathol. abgebildet ist. Die Leber enthielt nichts von nekrotischen Herden oder Harnsäureablagerungen. Dagegen traten auf Durchschnitten der Niere weisse Punkte von weisslichen, halbflüssigen Massen hervor, die vielleicht mit normalem Harn gefüllte Ausführungsgänge waren. Die Oberfläche der Niere war durchaus normal, auch an Durchschnitten waren keine Höcker oder harte Stellen bemerkbar; ebenso waren alle anderen Organe ohne Veränderungen. Da Kropf und Magen noch gefüllt waren, konnte auch vom Hungertode nicht die Rede sein, sondern musste der Tod die direkte Wirkung des Thalliums sein. Die mikroskopischen Präparate der Bauchorgane zeigten bis auf die Leber keine Veränderungen. In dieser war eine sehr hochgradige Hyperämie selbst der feinsten Kapillaren vorhanden und in den in Degeneration begriffenen Leberzellen ausgesprochene Vakuolenbildung. Die Gebilde unter der Haut erwiesen sich als Parasiten.

D) **Kupfer.**

Im Gegensatz zu obigen schweren Krankheitserscheinungen fehlten solche bei dem mit Kupferhämol gefütterten Huhn vollständig. Es bekam 5 Tage lang je 10 Pillen zu 0,05 gr. Substanz, also an 23 Tage 165 Pillen mit 8,25 gr. Kupferhämol. Das Gewicht des Tieres betrug ca. 2000 gr. Trotz dieser nicht unerheblichen Menge Kupfer war nichts Krankes an dem Huhne zu beobachten.

E) **Kobalt.**

Das letzte Versuchstier, ein 1500 gr. schweres Kaninchen, erhielt ebenfalls ohne irgendwie afficiert zu werden 0,006 citronensaures Kobalt-oxydul-Natrium in Lösung subkutan. Die tötliche Dosis pro kg. Tier beträgt von diesem Gift 0,007. Am 8. Tage nach der Einverleibung des Metallsalzes erhob ich den Blutbefund.

3. BESCHREIBUNG DER BLUTPRÄPARATE.

Ich komme nunmehr zur Beschreibung der in grosser Anzahl angefertigten Blutpräparate, kann mich aber hierbei auch nur mit den roten Blutkörperchen befassen, da eine Darstellung der Veränderung und der relativen Zahl der weissen Blutzellen mich weitergeführt hätte, als es meine Zeit für diese Arbeit leider gestattete. Denn die Litteratur über

Blutuntersuchungen ist seit einigen Jahren ins Unendliche gewachsen, und die mikroskopische Blutuntersuchung wohl eine der zeitraubendsten Arbeiten des Mediciners. Ich verweise auf die Arbeit meines Kollegen HAUPT über Einwirkung des Schwefelkohlenstoffs auf Leucocyten.

In Anlehnung an die Arbeit von HAMEL färbte ich zuerst mit dem gewöhnlichen Löffler'schen Methylenblau. Leider kam mir eine Bemerkung über Methylenblau-Eosin, welches in der Berl. klin. Wochenschr. vom 30. Juli 1900, Nr 31, p. 687 von SIEGFRIED KAMINER und REINHARD ROHNSTEIN in einer Arbeit über Phenylhydrazinanämie empfohlen wurde, recht spät in die Hände, sodass ich nur etwa die Hälfte meiner Präparate mit diesem Gemisch färben konnte. Ich ziehe es ebenfalls dem einfachen Methylenblau und dem Triacid, das ich auch versuchte, bei weitem vor. Bei dieser Färbung, die ebenso einfach ist als die anderen Methoden, erzielt man sehr klare, übersichtliche und schöne Bilder, die bei der uns interessierenden Veränderung infolge der schärferen Kontraste zwischen blau und rot gegenüber der einfachen Methylenblaufärbung mit blau und grün (die roten Blutkörperchen nehmen hierbei einen grünen Farbenton an) viel deutlicher ausfallen. Ich berücksichtige darum nur die mit diesem Farbengemisch dargestellten besseren Bilder.

Die lufttrockenen Präparate wurden fixiert durch 96 % Alkohol, dem, um ihn vollständig zu concentrieren, geglühtes Kupfervitriol zugesetzt wurde. Das mit der Lösung bedeckte Deckgläschen wurde bis zum Aufsteigen der ersten Dämpfe über eine kleine Flamme gehalten, dann abgespült und zwischen Filtrierpapier getrocknet. Zur Untersuchung dieser Präparate ist es absolut notwendig mit den stärksten Vergrösserungen zu arbeiten, sowie man sich mit schwächeren einen Ueberblick über das Präparat verschafft hat. Ich benutzte ein Zeiss'sches Mikroskop mit homogener Oelimmersionslinse — Apochromat 2,0 mm., Tubuslänge 160 mm., Apertur 1,30 — mit Compensationsocular N° 9. Ohne diese starken Vergrösserungen ist es unmöglich, die Anfangsstadien der Entartung der Blutkörperchen zu erkennen, sodass man dann leicht, wie es auch mir anfangs ging, wertvolle Befunde übersieht und viel Zeit verliert.

A) *Säugetierblut.*

Aus leicht einleuchtenden Gründen schildere ich die Blutpräparate der Säugetiere ohne Rücksicht auf die zeitliche Reihenfolge der Experimente gesondert von denen der anderen Tierklassen, von denen ich mit Ausnahme der Fische Vertreter hatte (Taube, Huhn, Schildkröte, Frösche). Selbstverständlich wurden normale Blutpräparate von sämtlichen Tieren zum Vergleich und zur Ermöglichung einer Kritik hergestellt.

Eine prinzipielle Verschiedenheit der Wirkung der einzelnen Metalle war nicht sicher wahrnehmbar. Die Entartung der kernlosen roten Blutkörperchen der Säugetiere zeigt sich im Auftreten von feinsten, zahlreichen oder gröberen, weniger zahlreichen Körnchen, die gegenüber der Unfähigkeit der Erythrocyten (1), basische Farbstoffe aufzunehmen, mit solchen sich tingieren. Man sieht dann im Anfangsstadium Blutkörperchen, die bei schwächerer Vergrösserung zunächst nur durch eine scheinbar dunklere, dem hellen Eosin gegenüber violette Färbung sich differenzieren. Mit der Immersionslinse sehen wir jedoch, dass diese dunklere Färbung bedingt ist durch eine Unzahl ganz feiner blauer Körnchen, mit denen der Erythrocyt wie bestäubt erscheint. In weiteren Stadien wird diese Färbung immer intensiver, die Körnchen werden gröber und nehmen an Zahl ab, sodass bei ausgesprochenen Formen auch schon bei ganz schwachen Vergrösserungen sie schön blau erscheinen und zunächst als Leucocyten imponieren, zumal das rot gefärbte Hämoglobin garnicht mehr sichtbar ist. Diesen gegenüber jedoch zeichnen sie sich meist durch intensivere Färbung aus und durch das Fehlen eines im weissen Blutkörperchen immer deutlichen Kernes. Das Auftreten dieser Körnelung kann sich sowohl im Anfangsstadium als auch später auf einen Teil der Zelle beschränken, sodass der andere normal rot erscheint, als auch über die ganze Zelle sich ausbreiten. Besonders bei diesen Formen und im vorgeschrittenen Stadium quellen die Zellen stark auf, sodass sie öfter sogar die Grösse von grossen einkernigen Leucocyten, EHRLICH's Myelocyten, erreichen, die sich aber durch geringere Färbbarkeit ihres einheitlichen Kerns stets deutlich von den diffus gekörnten roten Blutzellen unterscheiden. Da, wo die Körnelung eine teilweise war, fand sie sich hauptsächlich in Form einer grösseren oder kleineren Mondsichel in den Randpartieen. Doch waren auch Formen vorhanden, wo die ganze Zelle gekörnt war, bis auf eine grössere oder kleinere, scharf umschriebene Stelle am Rande. Der Fortschritt der Entartung scheint aber weniger nach dem beschränkten oder diffusen Auftreten der Körnchen als vielmehr nach der Intensität ihrer Färbbarkeit beurteilt werden zu müssen. An den Stellen, an denen viele vollständig entartete Zellen liegen, sieht man schattenhafte, ungefärbte Gebilde und neben ihnen hellblau gefärbte, freie Körnchen, sodass man sofort den Eindruck bekommt, als hätte hier ein Austritt der Körnchen stattgefunden, bei denen die Stromata leer zurückblieben.

(1) Ich verstehe unter diesem Ausdruck die gewöhnlichen roten Blutkörperchen.

Diese verschiedenen Formen fanden sich natürlich nicht alle in einem Präparate. Am reichsten an entarteten Zellen und damit auch an verschiedenen Stadien war das Blut des mit Blei vergifteten Igels und der zweiten Blei-Maus. In jedem Gesichtsfeld lagen sie sehr zahlreich und öfter in grösseren Gruppen von etwa 25 und mehr, während das der Katze in jedem Gesichtsfeld nur wenige solche zeigte. Das Blut des Arsenessers zeigte nur in vereinzelten wenigen Gesichtsfeldern die Entartung, ziemlich häufig dagegen war sie wieder im Blut des mit Kobalt gefütterten Kaninchens, trotzdem sich bei diesem noch keine Krankheitserscheinungen gezeigt hatten.

B) *Blut der Vögel, Frösche und der Schildkröte.*

Dr. STRAUSS entscheidet sich nicht bestimmt in seiner angeführten Arbeit, ob diese Degenerationen aus dem Kern eines roten Blutkörperchens entstehen, wo pathologisch kernhaltige vorhanden sind, oder ob der Prozess sich lediglich im Protoplasma abspielt, glaubt aber, dass für die Bleianämien das letztere der Fall ist. Ich habe bei dem hochgradig degenerierten Blut einiger Tiere so wenig kernhaltige Blutzellen gefunden, dass es mir unmöglich erscheint, dass der Prozess vom Kern ausgehen könne. Man müsste dann doch wenigstens hin und wieder eine Zelle mit einem in Entartung begriffenen Kern gefunden haben. Dies war aber bei den vielen Präparaten nie der Fall. Ich schliesse mich also mit meiner Meinung Dr. STRAUSS an, hinsichtlich der Entstehung der Entartung im Protoplasma, aber nur für die kernlosen Erythrocyten der Säugetiere.

Denn ganz anders gestaltet sich der Prozess im Blut der anderen Tierklassen. Hier habe ich die Entartung ausschliesslich am Kern entstehen und dann das Protoplasma befallen sehen. Ich habe mich gewundert, dass keiner von den beiden Experimentatoren zu diesem Studium einen Vogel, ein Reptil oder eine Amphibie benutzt hat, an deren grossen Blutelementen sich doch die Veränderung vermutlich sehr schön verfolgen lassen musste.

Die Entartung begann hier mit einer Auflockerung des Kerns. Die deutlich sichtbaren, normal tief blau gefärbten Kernkörperchen zerfielen in eine grosse Anzahl feinster, heller gefärbter Stäubchen. Damit hatte sich oft der scharfe Contur des Kernes und vielfach der ganzen Zelle verloren, und ebenso war die Färbbarkeit des Protoplasma herabgesetzt. In weiteren Stadien ergoss sich der so alterierte Inhalt des Kerns über die Zelle, sodass von ihrem Protoplasma nichts mehr zu sehen war. Wir hatten also jetzt ein Bild, gleich dem des degenerierten Säugetier-Erythrocyten, nur dass hier zunächst noch die elliptische Zellform der in Rede

stehenden Tierklassen beibehalten war. Aber auch diese geht bald verloren und wie vorhin nimmt auch der Inhalt der ganzen Blutzelle ab, so dass zutetzt nur ein rundliches Häufchen von degenerierter Substanz liegen blieb, von dem aber auch noch oft Teilchen gleichsam wie weggeblasene Staubteilchen sich weiter ergossen. Gerade dies letzte Bild war so reichlich in den Präparaten der Taube vorhanden, dass man nur durch exakte Zählung würde nachweisen können, ob mehr normale oder entartete Blutzellen vorhanden waren.

Andere Präparate habe ich, in denen der vollständig aufgelöste Kern nicht so dicht das Protoplasma überschwemmt hatte, dass dieses nicht noch deutlich durchzusehen gewesen wäre. Dann waren aber auch in allerdings sehr geringer Zahl solche Zellen vorhanden, in denen der Kern völlig intakt, aber das Protoplasma mit den feinen Körnchen besäet war. Doch will ich aus diesen Formen nicht schliessen, dass hier der Prozess im Protoplasma sich abgespielt hätte, vielmehr glaube ich, dass die aus anderen Zellen frei gewordenen Körnchen hier nur zufällig auf vollständig normale Zellen sich aufgelagert haben.

Ein anderer Modus des Zerfalles, für den ich mehrere Bilder habe, scheint der zu sein, dass der degenerierte Kern in toto die Zelle verlässt und dann weiter zerfällt. Denn ich sah in den Präparaten eines Frosches (Frosch 4, 31/8., Nr. 1) in Zerfall begriffene Kerne, die dem Rand der Zelle teils anlagen, teils ihn mit einem kleineren oder grösseren Abschnitt überragten. Vielfach war bei diesen Zellen der äussere Contur deutlich unterbrochen. Ausserdem fanden sich in demselben Präparate kleinere, kernlose, runde Erythrocyten, die ich als die Reste der normalen auffassen möchte, nachdem der Kern diese verlassen hatte. Sie zeigten keine Körnelung im Protoplasma und hatten sich nach Austritt des elliptischen Kernes in kreisrunde, kleinere Gebilde verwandelt. Im ersten Präparat der Schildkröte vom 31 Aug. fand ich mehrere zweikernige Zellen, darunter solche, in denen deutlich der Austritt eines degenerierten Kernes aus der Zelle in verschiedenen Stadien beobachtet werden konnte, während ein anderer kleinerer Kern oder wahrscheinlich ein nicht weiter zerfallenes Kernkörperchen an normaler Stelle in der Zelle liegen blieb.

Die meisten zerfallenen Blutkörperchen fanden sich, wie ich schon gesagt habe, in dem Präparate der Taube. In denen des Huhns waren sie auch in jedem Gesichtsfelde zu sehen, aber doch nicht in so ungeheurer Menge wie bei der Taube, wie überhaupt trotz der ziemlich energischen Fütterung das Huhn äusserlich gar keine Krankheitserscheinungen darbot. Sehr ähnlich diesem letzten Blutbefund, hinsichtlich der roten Blutkör-

perchen, war der des Kupfer-Huhnes und des mit Thallium gefütterten. An dem ersten fiel mir ausserdem eine deutliche Abnahme der Zahl der Leucocyten auf, die sich vielleicht aus der mikroskopischen Untersuchung der Leber erklären lässt. Denn in den schon oben beschriebenen nekrotischen Herden dieses Organs waren in grossen Massen Leucocyten vorhanden, die zur Beseitigung der nekrotischen Gewebspartikel die Gefässe scheinbar verlassen hatten. Die Präparate von der Schildkröte und den Fröschen zeigten ebenfalls sehr reichlich die Entartung. Von den beiden Fröschen, deren Blut ich nicht aus einem eröffneten Gefäss nahm, sondern fälschlicher Weise aus dem stark blutigen Erguss im Rückenlymphsack, erhielt ich Präparate, die ungeheure Mengen von Lymphocyten enthielten, weswegen sie für meine Zwecke nicht recht brauchbar waren, auch waren sie stark durch Bakterien verunreinigt.

Die Beobachtung Dr Hamel's, dass die Zu- oder Abnahme der Veränderung abhängt von der erhöhten oder verminderten Einverleibung des Giftes, kann ich nach den Präparaten des mit Blei gefütterten Huhnes und der Katze, die zu diesem Zweck naturlich nicht getödtet wurden, bestätigen. Bei der Katze finden sich etwa 14 Tage nach Aufhören der Fütterung nur noch sehr vereinzelt die entarteten Blutkörperchen. Bei dem Huhn, bei dem sie von Anfang an in grösserer Zahl vorhanden waren, fanden sich dieselben nach Aufhören der Fütterung noch in grösserer Zahl als bei der Katze. In sehr geringer Anzahl sah ich die entarteten Erythrocyten ferner im Blute eines an chronischer Bleivergiftung seit längeren Jahren leidenden Malers, von dem ich einmal Präparate machte. Der Mann wurde schon mehrmals in der medicinischen Klinik und zum letzten Male vor einem halben Jahre etwa wegen schwerer Koliken und psychischer, auf Blei beruhender Störungen behandelt, und bald nach der letzten Entlassung erhob ich den genannten, mit den anderen Störungen nicht mehr korrespondierenden, guten Blutbefund. Weniger günstig war dieser in 3 Fällen von schwerer Kachexie nach Magenkrebs, bei denen sich in jedem Gesichtsfeld mehrere entartete Blutzellen fanden.

4. Ergebnisse der bisher besprochenen Versuche.

Um zum Schluss kurz noch einmal die bisherigen Ergebnisse meiner Arbeit zusammenzufassen, bestätige ich das *Vorhandensein der von* Heinz *zuerst beschriebenen toxischen körnigen Entartung* zunächst bei schweren Toxinveränderungen des Blutes, wie sie durch Krebs bedingt werden, ferner bei *Blei*vergiftung, sowie die Zu- und Abnahme je nach der Menge und

dem Aufhören der Schädlichkeit, und das *Vorhandensein der Entartung bei Blei, bevor noch andere Krankheitserscheinungen bemerkbar sind.* Als neue Beobachtung füge ich hinzu das Bestehen der Entartung bei Vergiftungen mit den dem Blei in toxikologischer Hinsicht ähnlichen Schwermetallen, *Kupfer, Kobalt, Thallium* und dem Metalloid Arsen, dann die Beobachtung, dass bei den kernlosen, roten Blutkörperchen der Säugetiere die Entartung im Protoplasma beginnt und vor sich geht, also nicht an den Kern pathologisch vorhandener Normoblasten gebunden ist, dass aber *bei den Blutkörperchen der anderen Tierklassen die Entartung gerade vom Kern aus ihren Anfang nimmt* und dann über die ganze Zelle weiterschreitet.

In welcher Weise die genannten Gifte die Substanz der roten Blutkörperchen chemisch verändern, so dass es zu deren Entartung kommt, darüber wage ich kein Urteil zu geben. Am wahrscheinlichsten jedoch klingt wohl die Annahme, dass es sich bei den Metallen um analoge *chemischen Verbindungen mit dem Hämoglobin* handelt, die ich in der letzten Gruppe der Blutgifte oben angeführt habe. J. BRANDL (1) hat nämlich in den roten Blutkörperchen, die er durch die Centrifuge aus dem Blute von mit Kupferhämol gefütterten Tieren gewann, Kupfer nachgewiesen. Bei den Krebskachexien und den anderen das Blut schwer schädigenden Krankheiten findet vielleicht eine Verbindung toxischer Stoffwechselprodukte, deren Vorkommen in den roten Blutkörperchen durch EHRLICH erwiesen ist, mit dem Hämoglobin statt. Wenn man hierbei die allerdings durchaus nicht von allen Physiologen anerkannte Ansicht von HOPPE-SEYLER berücksichtigt, dass das Hämoglobin nicht rein mechanisch im Stroma wie das Wasser in einem Schwamme festgehalten wird, sondern dass es in Form einer lockeren chemischen Verbindung mit der Substanz der Stromata, Arterin und Phlebin genannt, vorhanden ist, so wird die Annahme zulässig, dass *die lockere Verbindung, welche das Arterin und Phlebin vorstellen, infolge einer grösseren Affinität zwischen Hämoglobin und Metallen bzw. zwischen Hämoglobin und Toxinen ganz aufgehoben wird und dass die neugebildeten Metallhämoglobine zu einer lebensfähigen Verbindung mit der Substanz der Stromata nicht befähigt sind.*

5. Prüfung der eben aufgestellten Theorie an der Hand zweier anderer Gifte.

Diese eben besprochene Annahme wird noch gestützt durch die folgenden Versuche, die ich noch nach Schluss der eigentlich nur in

(1) *Exper. Untersuch. über die Wirkg., Aufnahme und Ausscheidg. von Kupfer.* Arbt. a. d. kais. Gesundheitsamte, Bd. 13, 104—136.

Aussicht genommenen Versuche mit den Metallen lediglich zum Zweck der Prüfung meiner Theorie anstellte. Ich sagte oben, dass das Kohlenoxyd einen Uebergang bildet zu den Metallen als Blutgiften, und so lag es nahe, zu sehen, ob die Kohlenoxyd-Hämoglobinbildung vielleicht ebenso auf die roten Blutkörperchen wirke wie die Metallhämoglobinbildung d. h. mit groben anatomischen Veränderungen der Blutkörperchen einhergehe.

Trotz einer grösseren Arbeit von ANGELO MOSSO (1) und einer in ihr citierten Arbeit von KUNKEL (2) in welchen diese Autoren behaupten, dass das Kohlenoxyd, ohne irgend welche anatomischen Veränderungen hervorzurufen, sich mit dem Hämoglobin verbindet und specifisch toxische Wirkungen in Abrede stellen, ging ich doch daran, mit 2 Mäusen und 2 Fröschen Versuche zu machen. Ich liess die Tiere etwa 4 % Kohlenoxyd enthaltendes Leuchtgas atmen, welches ich der Gasleitung entnahm und, um noch die darin enthaltenen Spuren von Schwefelwasserstoff zu entfernen, durch 2 Waschflaschen mit Bleiacetat und Kupfersulfatlösung streichen liess.

Die erste Maus starb nachdem sie 3 Tage lang täglich das Gas ca. 10 Minuten eingeatmet hatte, und nachdem sie jedesmal danach eine Zeit lang mit krampfhafter Atmung schwer betäubt auf der Seite gelegen hatte. Die zweite Maus wurde 10 Tage lang in derselben Weise behandelt. Beiden Tierchen wurde noch während des Lebens aus der Schwanzarterie das Blut entnommen, der ersten einmal, der zweiten zweimal, und zwar das zweite Mal, nachdem das Tier versehentlich bis nach dem Aufhören der Atmung in dem Gase gelassen war, aber noch bei schlagendem Herzen.

Die beiden Frösche hatten jeder 8 Tage lang durchschnittlich wohl je 30 Minuten in dem Gas gesessen und zeigten beide erst in den beiden letzten Tagen deutliche Krankheitserscheinungen. Dem ersten wurde das Blut aus dem noch schlagenden Herzen entnommen, dem zweiten, den ich eines Morgens in Totenstarre fand, entnahm ich es ebenfalls aus dem Herzen.

Die Präparate der mit Kohlenoxyd vergifteten 4 Tiere, namentlich die der beiden Frösche und die von der zweiten Blutentnahme der zweiten Maus, zeigten in allen Uebergängen und in grosser Zahl die oben beschriebenen Veränderungen. Bei den beiden Fröschen überwog eine Form der degenerierten Blutzellen, die ich in anderen Präparaten nur sehr selten

(1) *La Respirazione nelle Gallerie el' Azione dell' Ossido di Carbonio.* Milano, 1900.

(2) KUNKEL : *Die Wirkung des Kohlenoxyds auf kaltblütige Tiere.* Beiträge der Physiologie. Festschrift für A. FICK, 1899, Braunschweig.

oder überhaupt kaum gefunden hatte, die anderen Formen sehr bedeutend. Es waren der Grösse der roten Blutkörperchen entsprechende kreisrunde Zellen, in deren eosinrot gefärbtem Protoplasma sich deutlich 2—3 dunkelblaue ziemlich gleich grosse Körnchen scharf abhoben; in wenigen Zellen waren es 6—8 dann an Grösse verschiedene.

In den Präparaten der ersten Maus fand ich sehr viele degenerierte Zellen. Um die Erscheinung zu bestätigen, verwendete ich noch eine zweite ganz ebenso, nur entnahm ich dieser noch bei gutem Befinden nach 3 Tagen das erste Blut, während die erste Maus bei der Blutentnahme schon schwer krank war und bald nachher starb. Dem erwähnten guten Befinden des zweiten Tierchens entsprach einerseits eine sehr geringe Anzahl von entarteten Blutzellen; andererseits war ihr sehr reichliches Vorhandensein bei der bis zum Aufhören der Atmung geführten weiteren Vergiftung der Beweis dafür, dass die Intensität der Vergiftung mit der Intensität der Veränderungen Hand in Hand ging.

Durch diese Thatsache glaube ich die oben erwähnte Ansicht von KUNKEL *und* MOSSO, *wenigstens was die Blutkörperchen anlangt, wenn auch nicht erschüttert so doch dahin modificiert zu haben, dass die Befreiung der roten Blutkörperchen vom Kohlenoxyd rasch erfolgen muss, wofern die Blutkörperchen nicht nekrotischen Prozessen verfallen sollen.* Da die Thatsache der Bildung von Kohlenoxyd-Hämoglobin in den Blutkörperchen bei jeder CO-Vergiftung fest steht, möchte ich aus den durchaus gleichen anatomischen regressiven Veränderungen der Blutkörperchen des Blutes bei Vergiftung mit den genannten Metalien einerseits und mit Kohlenoxyd andererseits schliessen, dass *bei den Metallen in ähnlicher Weise eine Verbindung des Giftes mit dem Phlebin eintritt wie beim Kohlenoxyd.*

Zum Schluss muss ich noch Stellung nehmen zu einer Arbeit von VITTORIO BELLI(1). Er hat wie schon POGGI(2), die sogenannten Erythrocyten des Blutes, unter denen er aber nicht wie wir die roten Blutkörperchen selbst, sondern deren im Knochenmark liegende Mutterzellen versteht, mit Methylenblau blau gefärbt, während die roten Blutkörperchen diese Färbung nicht annehmen. Das Auftreten dieser färbbaren Erythrocyten bei Anämien ist nach BELLI ein zeitlich wechselndes, also nicht dauerndes, oft sogar zu verschiedenen Tageszeiten verschiedenes. Ob die Anämie

(1) *Sulla comparsa dei globuli rossi colorabili al fresco col bleu di metileni nel sangue delle grave anemie.* Il Policlinico, 1900, N° 3.

(2) Die Arbeit dieses Autors ist mir unbekannt geblieben, da ich kein Citat für dieselbe finden konnte.

von Krebs, Anchylostoma, Malaria, Syphilis oder sonst etwas bedingt ist, ist nach ihm gleichgültig.

Nach dieser Darstellung handelt es sich um normale Knochenmarkszellen, welche im kreisenden Blut unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht vorhanden sind, aber unter pathologischen Verhältnissen darin auftreten. Da ich von der Arbeit nicht das Original, sondern nur den eben wiedergegebenen kurzen und ganz ungenügenden Auszug bekommen konnte, kann ich nicht beurteilen, ob die Erythrocyten Belli's nicht etwa identisch sein könnten mit den von mir geschilderten Degenerationsformen. Mag es sich nun bei Belli um normale oder pathologisch veränderte Zellen handeln, ja mag dies selbst bei meinen Versuchen der Fall sein, jedenfalls ist ihr Auftreten im kreisenden Blute stets an pathologische Prozesse gebunden, sodass der im Anfang dieser Arbeit dargelegte Wert des Nachweises dieser Gebilde im kreisenden Blute für Diagnose und Prognose nicht herabgesetzt wird. Im Gegenteil glaube ich aus meinen Versuchen die Berechtigung, ja die Verpflichtung ableiten zu müssen, dass auch alle weiteren Blutgifte nach dieser Richtung von neuem geprüft werden. Es ist mir sehr angenehm hier am Schluss noch einmal hervorheben zu können, dass Heinz dies, als ich obige Zeilen niederschrieb, bereits gethan hatte. Möchten noch viele seinem Beispiele folgen!

Für die liebenswürdige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit erlaube ich mir, auch an dieser Stelle Herrn Professor Kobert und seinem Assistenten, Herrn Dr phil. Hoffmann, meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Rostock, Januar 1902.

Aus dem Institute für Pharmakologie und Physiologische Chemie zu Rostock (Direktor: Prof. Dr. R. Kobert).

Zur Giftwirkung des neutralen citronensauren und weinsauren Natriums und über ihren Einfluss auf die Blutgerinnung und die Kaseingerinnung mit Lab.

von

Dr. med. EDUARD FRHR. v. VIETINGHOFF-SCHEEL.

Zu den am kürzesten behandelten und am wenigsten beachteten Kapiteln der Toxikologie gehören die beiden Säuren, von deren neutralem Natriumsalz die nachstehenden Zeilen handeln sollen (1). Besonders ist es die Citronensäure, die in den toxikologischen Lehr- und Handbüchern entweder ganz übergangen oder in aller Kürze abgethan wird.

Es ist das insofern verständlich, als diese Säure bei Vergiftungen von Menschen bisher keine Rolle gespielt hat. Das wenige, was sich in der Litteratur darüber findet, berichtet uns nur von Erkrankungen, allerdings allerschwerster Art nach dem Genuss sehr grosser Mengen. Von einer beschriebenen Vergiftung mit tötlichem Ausgang habe ich nichts ermitteln können und zuverlässige Autoren geben an, dass eine solche bisher überhaupt noch nicht vorgekommen ist (2). Damit ist freilich nicht gesagt, dass sie überhaupt unmöglich ist, zum mindesten könnte sie ebenso gut zu stande kommen, wie mit der Weinsäure, von der mehrere

(1) Der grösseren Kürze wegen sind im Titel nur die vorzugsweise benutzten neutralen Salze erwähnt, obgleich in Ausnahmefällen die beiden Säuren auch in freier Form den Versuchstieren zu Vergiftungszwecken appliziert wurden.

(2) Der von Klusemann (vgl. weiter unten pag. 124) mitgeteilte Fall scheint nach Husemann's Auffassung zweifelhaft zu sein.

tötlich verlaufene Vergiftungen bein Menschen veröffentlicht worden sind(1).

Nach den Erfahrungen, die ich beim Tierexperiment gemacht habe, ist die Citronensäure als freie Säure und in neutraler Form für den Frosch und das Kaninchen z. B. ein sehr viel heftigeres Gift als die Weinsäure (vgl. ad I Versuch 1, 2, 4, 10, 11 und ad II, Versuch 4 u. 5); dasselbe ist auch schon früher von MITSCHERLICH experimentell nachgewiesen worden. Daher wäre es wohl denkbar, dass die Citronensäure auch für den Menschen ein gefährlicheres Gift ist, als man allgemein annimmt. Von einem gefährlichen Gift kann übrigens bei beiden Säuren keine Rede sein, denn es gehören immerhin sehr grosse Dosen dazu, um eine toxische oder gar letale Wirkung zu erzeugen. Ausserdem werden sie — und das gilt besonders von der Citronensäure — beim Publicum gar nicht zu den Giften gezählt, daher es auch niemandem einfallen wird mit Weinsäure oder gar mit Citronensäure sich vergiften zu wollen.

Soviel aus der Litteratur ersichtlich, scheinen die Vergiftungen mit Weinsäure auch mehr aus Versehen vorzukommen. Zum Teil mag auch die therapeutische Verwendung der beiden Säuren daran schuld sein; wenigstens lässt sich von der Citronensäure fast behaupten, dass sie erst durch die früher zu diuretischen Zwecken vielfach gebräuchlichen Citronenkuren, welche nicht selten zu schweren Schädigungen der Gesundheit geführt haben, ein toxikologisches Interesse gewonnen hat.

Zur Beurteilung der Frage, ob und inwiefern wir die Wein- und Citronensäure als Gift zu betrachten haben, möchte ich vor allem Alles, was ich hierüber in der Litteratur auffinden konnte, kurz besprechen. An diese Besprechung schliesst sich die Mitteilung über meine eigenen Versuche, deren Aufgabe es gewesen, eine präcisere Antwort auf die obige Frage zu finden, als die sehr wenigen und zum Teil veralteten bisherigen experimentellen Untersuchungen es gethan.

Zunächst soll eine Angabe der bekanntesten und gebräuchlichsten Hand- und Lehrbücher der Toxikologie über die beiden organischen Säuren Aufschluss geben. Ich beginne mit einigen älteren Werken:

CHRISTISON(2) berichtet über eigene Versuche, die er zusammen mit COINDET anstellte und bei denen er Katzen zu 1 Drachme (= 3,75 gr.) in

---

(1) Im ganzen habe ich 5 Vergiftungen mit Weinsäure resp. weins. Kali in der Litteratur aufgefunden. Es sind dies die Fälle WATKINS, TYSON, DEVERGIE u. BAYARD, TAYLOR, TREVITHICK, von denen weiter unten noch die Rede sein wird.

(2) *Abhandlung über die Gifte*. Weimar, 1831, p. 212.

Wasser gelöste Säure eingab. Er konnte keinerlei toxische Erscheinungen danach beobachten und bezeichnet daher die Weinsäure, Citronensäure und Essigsäure als ungiftig. Ein Beweis dafür ist nach CHRISTISON auch die Mitteilung eines Edinburger Wundarztes SIBBALD, dass 6 Drachmen (= 22,5 gr.) versehentlich eingenommen keinerlei Wirkungen hervorgebracht hatten. CHRISTISON's Versuche scheinen gegen die Ansicht von ORFILA, der die Weinsäure und Citronensäure als irritierende Gifte bezeichnet hatte, gerichtet gewesen zu sein. Leider stand mir die älteste Auflage des bekannten Lehrbuches der Toxikologie von ORFILA nicht zur Verfügung, so dass ich nicht im Stande war über ORFILAS' damalige Ansicht etwas Näheres zu erfahren. In der V. Auflage desselben Lehrbuchs(1) ist nur von 2 tötlich verlaufenen Vergiftungen mit Weinsäure und mit Cremor Tartari die Rede(2). Im letzteren Falle wurden von einem 37-jährigen Mann in der Trunkenheit angeblich 4 Unzen (= 120,0 gr.) weinsaures Kali eingenommen, welche schwere Vergiftungserscheinungen und den Tod am 4ten Tage herbeiführten. Ueber die Citronensäure finden sich in diesem Buche keine toxikologischen Angaben.

WIBMER(3) berücksichtigt die beiden Säuren vorwiegend als Genussmittel und Diuretica. Er hält die Weinsäure für diuretisch wirksamer, aber auch schädlicher für die Verdauung als die Citronensäure. Im übrigen spricht er sich für die Unschädlichkeit beider Säuren aus, ist also ein Anhänger CHRISTISON's und ein Gegner ORFILA's.

Nach VAN HASSELT(4) können die Weinsäure und der Weinstein nur in sehr grossen Dosen oder geringer Verdünnung als Gift in Betracht kommen. Die Citronensäure ist mit der Weinsäure in der Wirkung völlig identisch. Verf. führt 3 in der Litteratur beschriebene Vergiftungen mit Weinsäure an. An erster Stelle den schon erwähnten Fall von WATKINS, wo 1 Unze (= 30 gr.) Weinsäure anstatt Bittersalz aus Versehen eingegeben wurde, was den Tod des betreffenden 24-jährigen Mannes nach 9-tägigem Krankenlager zur Folge hatte. Der zweite Fall passierte im Jahre 1847 und ist von DEVERGIE und BAYARD beschrieben. Eine dritte

(1) ORFILA : *Lehrb. d. Toxikologie.* V. Auflage, deutsch von G. KRUPP. Braunschweig 1852, T. I, p. 154-56.

(2) Obgleich keine Autoren genannt sind, handelt es sich offenbar erstens um den Fall WATKINS (Journ. de Chim. méd. 1845, p. 320) und zweitens um die von TYSON berichtete Vergiftung.

(3) *Wirkung der Arzneimittel und Gifte.* München, 1842, Bd. 5, p. 319 ff.

(4) *Allgemeine Giftlehre und die Gifte des Pflanzenreichs.* Aus dem Holländischen frei bearbeitet von J. B. HENKEL. Braunschweig, 1862, T. I, p. 532 ff. und T. II, p. 209.

Vergiftung, von TAYLOR mitgeteilt, ist 1837 in London vorgekommen. VAN HASSELT meint, dass die Wirkung der Weinsäure viel Analogie mit der der Oxalsäure hat, sich aber mit geringerer Kraft und Schnelligkeit geltend macht, indem der Tod im allgemeinen erst nach Tagen erfolgt.

Etwas ausführlicher ist in HUSEMANN's Handbuch der Toxikologie (1) die Giftwirkung der Citronensäure besprochen: Die Todesursache soll weniger die Läsion des Magens als vielmehr die Einwirkung auf das Rückenmark und das verlängerte Mark sein. Vom Menschen werden grosse Mengen Citronensäure vertragen. BABINGTON nahm ca. 13,0 gr. in Form von Limonade zu sich, ohne üble Folgen zu erleben; bloss Abnahme der Frequenz und Stärke des Pulses. Längerer Gebrauch von Citronensäure führt zu Verdauungsstörungen, nach O'CONNOR sogar zu Kräfteverfall. KLUSEMANN (2) will spontane Blutungen (Hämoptysis), in einem anderen Falle Darmblutung mit tötlichem Ausgang beobachtet haben. Die Wirkung auf das Blut ist noch nicht genügend festgestellt. Nach MOROSCHINI und WÖHLER geht die Citronensäure in den Harn über; BUCHHEIM's Untersuchungen machen dieses unwahrscheinlich.

Auf p. 738 ff., heist es bei HUSEMANN von der Weinsäure, dass ihre Wirkung mit der der Citronensäure ziemlich genau übereinstimmt, sie toxikologisch aber etwas mehr in Betracht kommt, weil Vergiftungen in der Litteratur vorkommen.

TAYLOR's bekanntes Buch (3) enthält den Satz, dass die Weinsteinsäure nach der gewöhnlichen Annahme keine giftigen Eigenschaften besitzen soll; trotzdem werden einzelne Vergiftungsfälle darin angeführt: Der Fall WATKINS, den wir bereits kennen gelernt haben und von dem wir hier erfahren, dass er im Jan. 1845 Gegenstand einer Anklage vor Gericht gewesen ist. Weiter ist es die von DEVERGIE (4) beschriebene Vergiftung, welche von VAN HASSELT u. A. für zweifelhaft gehalten wird und einen litterarischen Streit zwischen DEVERGIE und ORFILA (5) veranlasst hat. Auf p. 153 bespricht TAYLOR das weinsaure Kali ganz kurz und meint, dass obgleich es gewöhnlich für ungiftig gehalten wird, es doch in mindestens einem Falle tötlich gewirkt hat (TYSON). Auch die von BELLOC (6) publicierte

(1) Berlin, 1862, p. 635.

(2) Preuss. med. Ztg., 1852, No 2, p. 7.

(3) *Die Gifte in gerichtlich-medizinischer Beziehung*. Deutsch von R. SEYDELER. Cöln, 1863, Bd. II, p. 131.

(4) Ann. d'Hyg., 1851, 2, 432.

(5) Ann. d'Hyg., 1852, 1, 199, 382 und 2, 230.

(6) Cours de Méd. Lég., 139.

Vergiftung mit Rochelle-Salz (weinsteinsaures Kali-Natron) wird erwähnt.

HERMANN (1) meint, dass, soweit die Untersuchungen reichen, die Weinsäure und Citronensäure ebenso wie Essigsäure, Buttersäure, Bernsteinsäure und Aepfelsäure nur in freiem Zustande toxische Allgemeinwirkungen haben. Die neutralen Alkalisalze derselben haben nur die Wirkungen der Alkalisalze überhaupt.

Von den in den letzten 2 Jahrzehnten erschienenen toxikologischen Lehrbüchern erwähne ich folgende :

BOEHM, NAUNYN und BOECK (2) schreiben der Citronensäure eine mit der Essigsäure übereinstimmende Wirkung zu und geben von der Weinsteinsäure an, dass sie tötliche Vergiftungen veranlasst hat.

Bei RABUTEAU (3) ist die Citronensäure nicht besonders erwähnt und erfahren wir über die Weinsäure auch nichts mehr, als wir aus dem Angeführten schon kennen gelernt haben.

Nach KOBERT (4) kommen mit der Citronensäure keine tötlichen Vergiftungen vor, doch haben die Citronenkuren schon Magendarmkatarrh, Blutungen in den Darmkanal und in die Lungen veranlasst. Mit Weinsäure sind Vergiftungen beim Menschen nur sehr selten beobachtet worden. Dabei kommt es zu einer weisslichen Verfärbung des Mundes und des Oesophagus. Die beobachtete rosenrote Tinktion der Magenmucosa kommt daher zu stande, dass das Blut in toto einen johannisbeerartigen bis rosenroten Farbenton annimmt. Der Tod erfolgt durch Lungenoedem.

LEWIN (5) beschreibt die durch Citronensäure hervorgerufenen Vergiftungserscheinungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Neuralgieen, epileptiforme Krämpfe). Er führt einen Fall an, wo 2 Kinder 3 Citronen nüchtern verzehrt hatten und danach schwer krank wurden (Kollaps mit kaum fühlbarem Puls). Die chronische Citronensäurevergiftung soll zu Lungenblutungen führen.

v. JAKSCH (6) erwähnt unter den beschriebenen Vergiftungen durch Weinsäure nur den Fall TAYLOR. Lokale Veränderungen wie bei der Oxalsäure. Fortgesetzter Gebrauch der Weinsäure ruft die Symptome des Magendarmkatarrhs hervor. Von der Citronensäure giebt Verf. die Möglichkeit zu, dass bei dem ausgedehnten Gebrauch derselben Vergif-

(1) Lehrbuch der experimentellen Toxikologie. Berlin, 1874, p. 153, 162, 163.

(2) Lehrbuch der Toxikologie. II. Aufl., Leipzig, 1880, p. 62.

(3) Eléments de Toxicologie. II. Edit., Paris, 1887, p. 800 ff.

(4) Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart, 1893, p. 221 u. 222.

(5) Lehrb. d. Toxikologie. II. Aufl. Wien u. Leipzig, 1897, p. 272.

(6) *Die Vergiftungen*. Wien, 1897, p. 43-45.

tungen vorkommen können, betont aber, dass solche bisher nicht bekannt geworden.

A. J. KUNKEL äussert sich folgendermassen : « Die Weinsäure und Citronensäure haben durch Aufnahme grosser Mengen in Pulverform zu schweren, die Weinsäure sogar schon zu tödtlichen Vergiftungen geführt. Das Blut soll lackfarben gefunden worden sein. Es handelt sich im Wesentlichen um Aetzwirkung ».

Endlich möge hier noch das neueste, im letzten Jahre erschienene Buch über Toxikologie von KIONKA(1) seinen Platz finden. Von der Citronensäure sagt Verf. dasselbe, was wir bei KOBERT erwähnt gefunden hatten. Die angeführten Vergiftungen mit Weinsäure sind ohne Litteraturangaben und beziehen sich wahrscheinlich auf Fälle, die wir schon kennen.

Die in den vorstehenden älteren Werken angeführten *Experimentalarbeiten über Citronensäure und Weinsäure* habe ich noch nicht erwähnt und will ich es jetzt thun. Die Zahl dieser Arbeiten ist sehr gering. CHRISTISON's und COINDET's Versuche haben wir bereits kennen gelernt. Ausser diesen beiden Antoren scheinen nur noch POMMER(2), MITSCHERLICH(3) und DEVERGIE(4) Tierexperimente gemacht zu haben, in neuerer Zeit STEINFELD(5). Gelegentlich der Besprechung meiner eigenen Versuche im experimentellen Teil werde ich auf diese Arbeiten näher eingehen.

Beim Durchsehen der Journallitteratur habe ich zwei Citate aus dem Jahre 1893 aufgefunden, die sich auf die Weinsäure beziehen, mir aber inhaltlich unbekannt geblieben sind. Es ist das eine Arbeit von CHABRIÉ(6) und eine von TREVITHICK(7) mitgeteilte Weinsäurevergiftung.

(1) *Grundriss der Toxikologie*. Leipzig, 1901, p. 82.

(2) Med. chirurg. Zeitung von Ehrhart, 1828, Bd. II, p. 25. Cit. n. MITSCHERLICH.

(3) *De acidi acetici, oxalici, tartarici, citrici, formici et boracici effectu in animalibus observato*. Berolini 1845, p. 27-39.

(4) Cit. n. HUSEMANN u. VAN HASSELT.

(5) Inaug. Dissertat. Dorpat 1884, mitgeteilt von H. MEYER im Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. Bd. 20, 1886, p. 46-49. Der Titel dieser Arbeit lautet : *Untersuchungen über die toxischen und therapeutischen Wirkungen des Wismuths*. Verf. verwendete zu seinen Versuchen Lösungen von weinsaurem und citronensaurem Wismuthnatron und da die Menge des in diesen Lösungen enthaltenen weins. und citronens. Natr. eine sehr bedeutende war, nahezu das zehnfache des Wismuthoxyds betrug, wurden Vorversuche über die Einwirkung von weins. und citronens. Natr. auf Frösche angestellt.

(6) *Sur la toxicité des acides tartriques stéréoisomères et sur une formule générale pour mesurer le pouvoir toxique*. Compt. rend. Acad. de sc. Paris 1893, p. 1410. Cit. n. Index med. Vol. 15, 1893, p. 418.

(7) *A fatal case of poisoning by tartaric acid*. Brit. med. Journ. London 1893, p. 1321, cit. n. Ind. med. Vol. 15, 1893, p. 419.

Einige meinem Thema ferner stehende Arbeiten mögen der Vollständigkeit wegen hier wenigstens genannt sein. Es sind das 2 ältere unter BUCHHEIM's Leitung in Dorpat entstandene Arbeiten von PIOTROWSKI(1) und von MAGAWLY(2), nach denen unsere beiden Säuren, frei genommen, grösstenteils im Körper verbrannt werden und nur zu einem kleinen Teil (bei der Citronensäure sogar garnicht) als Alkali- oder Kalksalze im Harn erscheinen. Frühere Untersuchungen von WÖHLER(3) hatten andere Resultate ergeben(4).

Ebenfalls aus Dorpat stammen 4 Arbeiten über die Wirkung des citronens. Natr. auf den Stoffwechsel und die Ausscheidung im Harn, welche von STADELMANN angeregt und von BECKMANN(5), BURCHARD(6), KLEMPTNER(7) und HAGENTORN(8) verfasst wurden.

I. — Ueber die Wirkung der Citronensäure und Weinsäure, besonders ihrer neutralen Natriumsalze bei Einspritzung unter die Haut.

Vorausgesetzt, dass die bereits erwähnten Versuche von CHRISTISON und COINDET, POMMER, MITSCHERLICH, DEVERGIE und STEINFELD die einzigen Tierexperimente mit der Citronensäure und der Weinsäure sind, die die Wirkung dieser beiden Säuren auf den tierischen Organismus erforschen sollten, so ist abgesehen von STEINFELD's Versuchen bisher nur die Vergiftung per os und die intravenöse versucht worden. CHRISTISON und COINDET führten ihren Versuchstieren (Katzen) die in Wasser gelöste Säure per os zu. Desgleichen hat MITSCHERLICH ihre Wirkung nur nach innerer Darreichung bei Kaninchen studiert. POMMER injicierte sie seinen Hunden in die Cruralvene. Von DEVERGIE's Versuchen heisst es bei

(1) *De quorandam acidorum in organismo humano mutationibus.* Inaug. Dissert. Dorpat, 1856.

(2) *De ratione qua nonnulli sales organici et anorganici in tractu intestinali mutantur.* Inaug. Dissert. Dorpat, 1856.

(3) Citate dieser Arbeiten finden sich bei PIOTROWSKI.

(4) Vgl. darüber HERMANN l. c.

(5) *Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des kohlensauren und citronensauren Natrons auf die Ausscheidung der Alkalien.* Inaug. Dissert. Dorpat, 1889.

(6) *Ueber den Einfluss des kohlensauren resp. citronensauren Natrons auf den Stoffwechsel, speziell auf die Stickstoffausscheidung.* Inaug. Dissert. Dorpat, 1889.

(7) *Ueber die Stickstoff- und Harnsäureausscheidung bei Zufuhr von kohlensaurem resp. citronensaurem Natron.* Inaug. Dissert. Dorpat, 1889.

(8) *Ueber den Einfluss des kohlensauren und citronensauren Natrons auf die Ausscheidung der Säuren im Harn.* Inaug. Dissert. Dorpat 1890.

HUSEMANN (1) nur, dass die beiden Säuren (besonders die Weinsäure) im Stande seien bei Hunden sehr rasch zu wirken, unter Umständen den Tod schon nach einigen Minuten herbeizuführen. Wahrscheinlich hat auch DEVERGIE seine Versuche nur mit den freien Säuren und nicht mit den neutralen Natriumsalzen derselben gemacht, auch kann es sich dabei wohl kaum um subkutane Einspritzung gehandelt haben (2). DEVERGIE's Versuche sind zwar die jüngsten unter den zuerst genannten, aber immerhin bereits 50 Jahre alt, stammen also aus einer Zeit, wo die subkutane Applikationsmethode noch unbekannt war (3). Heutzutage aber interessiert uns bei einem jedem Mittel auch seine subkutane Wirkung. Eine solche mit citronensaurem und weinsaurem Natron bei Fröschen und Katzen zu erzielen, scheint bisher nur von STEINFELD versucht worden zu sein (4). Jedenfalls bedarf das wenige, was an Tierexperimenten überhaupt vorliegt, einer Ergänzung und Nachprüfung, um so mehr als die Ansichten der genannten Autoren durchaus nicht übereinstimmen.

Der nun folgenden Besprechung meiner Versuche muss ich vorausschicken, dass ich für die letzteren fast ausschliesslich dass neutrale Natriumsalz der beiden Säuren benutzte und dass die Zahl der mit neutralem citronensaurem Natron gemachten Experimente bedeutend überwiegt. Die Citronensäure als solche und in neutralisierter Form interessierte mich in toxikologischer Hinsicht mehr als die Weinsäure, weil sie bei den von mir benutzten Tieren eine stärkere Giftwirkung entfaltete als diese. Meine für die Injektion bestimmten Lösungen stellte ich meist 5—10 % her. Die neutrale Substanz dazu wurde durch Eindampfen einer sorgfältig mit Natronlauge neutralisierten Säurelösung gewonnen. Das Verhältniss der Säure zum Natron war nahezu gleich. Eine 10 % saure Lösung brauchte ungefähr dasselbe Quantum 10 % Natronlauge, um neutral zu werden. Da sowohl die neutralen als auch die sauren

(1) l. c.

(2) Nähere Angaben darüber fehlen bei HUSEMANN, der diese Versuche im übrigen mehr als die anderen Autoren berücksichtigt.

(3) Dieselbe wurde erst im Jahre 1853 von ALEXANDER WOOD für die Applikation von Arzneimitteln erfunden. (Vgl. KOBERT, Lehrb. d. Pharmakotherapie. Stuttgart, 1897, p. 39.)

(4) Dieser Autor teilt 6 seiner Versuche an Fröschen (4 mit weins. und 2 mit citronens. Natr.) ausführlicher mit. Die Ergebnisse derselben werde ich noch zu erwähnen haben. Dass er auch versucht hat Katzen endermatisch zu vergiften, geht aus seiner Bemerkung, er habe bei diesen Tieren nach subkutaner Applikation von grösseren Mengen (bis 2,0 gr. pro dosi) keinerlei Vergiftungssymptome beobachten können, hervor.

Lösungen schwächerer Konzentration die Neigung haben in wenigen Tagen sich zu zersetzen, wurde die Injektionsflüssigkeit fast für jeden Versuch frisch gelöst und ihre neutrale Reaktion jedesmal nachgeprüft. Von grösserer Haltbarkeit erwies sich eine 30—40 % Säurelösung; diese konnte durch Wochen vorrätig gehalten werden ohne dass Zersetzung eintrat.

Für die *subkutane* Vergiftung benutzte ich als Versuchstiere : *Frösche* (rana esculenta und temporaria), *Mäuse, Meerschweinchen* und *Kaninchen*.

Bei den Fröschen traten nach der Injektion von konzentrierteren Lösungen (5 % neutr. citrons. Natr.) als erste Vergiftungssymptome die von KOBERT (1) bei Besprechung der Citronensäure erwähnten *fibrillären Muskelzuckungen* auf, welche stundenlang anhielten und *besonders heftig an den Phalangen* sich zeigten. Zur Hervorbringung dieser Symptome ist eine relativ geringe Menge unseres Giftes erforderlich (1/2—1 c.c.), tötlich wirken aber erst wiederholte Einspritzungen von mehreren Kubikcentimetern (2—3 c.c.) einer 5 % Lösung. Rascher wirkt natürlich eine 10 % Lösung; von dieser genügte eine einmalige Injektion von 3 c.c. (= 0,3 gr.) neutr. citronens. Natr., um einen grossen Frosch in 4 Stunden zu töten. Soweit meine Erfahrungen reichen ist *0,2—0,3 gr. neutr. citronens. Natr.* als *letale Dosis für den Frosch* anzusehen, das wären etwa 4—5 mgr. pro gr. (oder 4—5 gr. pro kgr.) Tier. *Ungefähr ebensoviel* beträgt sie, *wenn 5—10 % freie Säure injiciert wird.*

STEINFELD giebt als prägnantestes Symptom der Vergiftung an : « *fibrilläre und gruppenweise Zuckungen aller Skeletmuskeln, die nach Durchtrennung der zugehörigen Nerven bestehen bleiben, somit peripherischen Ursprungs sind.* » Nach ihm verursachen 0,06—0,08 gr. weinsaures Natr. und 0,02—0,04 gr. citronensaures Natr. noch keine nachweisbaren Wirkungen auf Frösche, dagegen führen grössere Gaben (bis 0,3 gr.) zu Paralyse des Nerven- und Muskelsystems, welche mit dem Tode endigen kann. Im allgemeinen kann ich STEINFELD's Beobachtungen bestätigen, vor allem stimmen unsere als hochgradig toxisch resp. letal angegebenen Dosen genau überein (2).

Für die von mir untersuchten warmblütigen Tiere vermag ich keine bestimmte tötlich wirkende Menge pro kgr. lebend Gewicht anzugeben,

(1) Lehrb. d. Intox., l. c.

(2) Auf die mich interessierenden Mitteilungen von STEINFELD in seiner Wismutharbeit, in der sich keine speziellen Experimente mit citronens. und weins. Natr. vermuten liessen, bin ich aufmerksam gemacht worden, nachdem das Facit aus meinen Versuchen bereits gezogen war. Die übereinstimmenden Angaben sind also unabhängig von einander gefunden worden.

dazu ist einerseits die Zahl der Versuche zu gering, andrerseits habe ich bei der subkutanen Vergiftung des Kaninchens z. B. zu wenig einheitliche Resultate erhalten.

Aus meinen 2 Versuchen mit *weissen Mäusen* (Versuch 3 u. 5) lässt sich nur soviel ersehen, dass diese an sich zarten und wenig widerstandsfähigen Tiere viel weniger, etwa halb so viel vertragen als Frösche von entsprechender Grösse, und dass auch bei ihnen das *neutrale citronensaure Natr. viel energischer wirkt als das weinsaure.*

Das *Meerschweinchen* in Versuch 6 vertrug etwa 0,7 gr. pro kgr. und das Kaninchen in Versuch 7 nur etwa 0,2 gr. pro kgr. Tier, während dem zweiten *Kaninchen* (Vers. 8) 2,5 gr. pro kgr. Körpergewicht in stärkerer Konzentration dargereicht nichts geschadet hatten. Ebenso verschieden wie die von den 3 zuletzt genannten Tieren vertragene Maximaldosis ist die Zahl der Einspritzungen und die Dauer, innerhalb welcher sie gemacht wurden, gewesen. Während das Meerschweinchen und das erste Kaninchen im ganzen je 4 Einspritzungen in 9 resp. 14 Tagen bis zu ihrem Exitus gebraucht hatten, vertrug das zweite Kaninchen nicht weniger als 13 Einspritzungen neutr. citronens. Natr. in 20 Tagen und hernach nach einer Pause von ca. 2 Wochen noch 5 Einspritzungen freie Citronensäure von zum Teil sehr starker Konzentration in 7 Tagen.

Dass die *Weinsäure, subkutan injiziert, für den Frosch weniger giftig* ist *als* die *Citronensäure* wurde in der Einleitung schon erwähnt und wird auch von STEINFELD bestätigt. Man braucht an Weinsäure ungefähr das Doppelte der Citronensäuremenge, um den Tod des Tieres herbeizuführen. Dieselbe Erfahrung hatte MITSCHERLICH (1) beim Kaninchen nach innerer Eingabe gemacht. Nach MITSCHERLICH töteten schon zwei Drachmen (= 7,5 gr.) Citronensäure in den Magen gebracht ein Kaninchen nach 1/2—1 Stunde, während dieselbe Menge Weinsäure nur vorübergehende Vergiftungserscheinungen hervorbrachte; erst 3—4 Drachmen Weinsäure wirkten letal. Beide Säuren, zu 1 Drachme (= 3,75 gr.) gereicht, werden sowohl von der Katze (CHRISTISON u. COINDET) als vom Kaninchen (MITSCHERLICH) ohne Gefahr für das Leben vertragen. CHRISTISON und COINDET geben sogar an, dass diese Menge keinerlei Symptome veranlasst. Als tötliche Dosis für das Kaninchen sind nach MITSCHERLICH ca. 10 gr. Weinsäure und 5 gr. Citronensäure anzusehen.

Bezüglich der Verschiedenheit meiner Resultate in Versuch 6, 7 und 8 möchte ich bemerken, dass dieselbe möglicherweise durch eine

(1) loc. cit.

Erkrankung des Meerschweinchens und des Kaninchens (Vers. 7), welche bereits bestand, als die beiden Tiere zum Experimentieren genommen wurden, bedingt sein kann. Eine Stütze erhält diese Annahme durch den Sektionsbefund und den Umstand, dass um dieselbe Zeit thatsächlich mehrere Kaninchen und Meerschweinchen im Institutsstall aus unbekannten Gründen umgekommen waren. Bei den beiden zu verschiedener Jahreszeit und an verschiedenen Orten untersuchten Kaninchen mag auch die Nahrung eine Rolle gespielt haben. Das erste Kaninchen (Vers. 7) hatte ausschliesslich Grünfutter erhalten, während das andere mit konsistenterer und kräftigerer Nahrung (Brod, Gerste, etc.) gefüttert wurde. Dass eine kräftige Nahrung und ein guter Ernährungszustand die Widerstandsfähigkeit erhöht, liegt auf der Hand.

Im grossen und ganzen dürfte, wenn ich meine Erfahrungen zusammenfasse, die *letale Dosis für das Kaninchen und das Meerschweinchen der proportionalen des Frosches ziemlich nahe kommen* (1). Genaueres darüber muss durch weitere Versuche festgestellt werden; ich betone ausdrücklich, dass das eben von mir Gesagte mehr eine Vermutung als eine Behauptung sein sollte.

Ich lasse nun die Versuchsprotokolle dieses Kapitels folgen und behalte mir einige zusammenfassende Bemerkungen über die Symptome der Vergiftung, durch dieselbe entstehende Stoffwechselstörungen u. ä. im nächsten Kapitel, welches von meinen intravenösen Vergiftungsversuchen handelt, vor.

Versuch 1.

Frosch (rana esculenta).

18. I. 4 h. 10' nachm., erhält ein mittelgrosser Frosch 1 c.c. 5 % neutr. citronens. Natr. Lösung subkutan. Es treten alsbald fibrilläre Zuckungen an den Extremitäten auf.

20. I. 4 h. nachm. Injektion von 2 c.c. und am 21. I. 1 h. nachm. von 3 c.c. derselben Lösung. Danach werden die Zuckungen sehr hochgradig und treten am ganzen Körper auf.

Der Frosch befindet sich in einem permanenten Krampfzustande, erholt sich aber, nachdem am 22. I. keine Einspritzung gemacht worden war. In dem durch Druck auf die Blase am 21. I. und 22. I. reichlich entleerten Harn ist kein Calciumcitrat mikroskopisch nachzuweisen.

23. I. wird der Frosch getötet und seziert.

Mikroskopische Präparate : Knochenmark, Leber, Niere und Milz weisen keine bemerkenswerten Veränderungen auf.

---

(1) Bei Vergiftungsversuchen an den 3 Tierarten mit neutralem oxalsaurem Natrium ist diese Annahme nach meinen Erfahrungen annährend richtig. Im übrigen ist die ***Oxalsäure etwa 10 mal giftiger als die Citronensäure.***

Versuch 2.

Frosch (rana esculenta).

25. I. 4 h. nachm. werden einem kleinen Frosch 2 c.c. einer 5 % neutr. citronens. Natr. Lösung unter die Haut gespritzt. Nach 10 Min. bereits die in Versuch 1 beschriebenen Krämpfe, denen ein tetanischer Zustand der Extremitäten folgt, so dass um 5 h. die Lebenszeichen fast erloschen scheinen.

6 h. liegt der Frosch wie tot da; die Atmung hat so gut wie aufgehört. Von Zeit zu Zeit erfolgt ein leichtes Vibrieren der Extremitäten.

26. I. Muskelzuckungen bestehen noch, im übrigen hat sich der Frosch erholt und ist am 28. I. wieder normal.

29. I. 4 h. 35′ nachm. subkutane Injektion von 2 c.c. derselben Lösung, was das Auftreten der obigen Symptome von neuem zur Folge hat.

30. I. Fortbestehen der fibrillären Muskelzuckungen, im übrigen der Zustand unverändert.

31. I. 6 h. 30′ nachm. Injektion von 2 c.c. derselben Lösung.

1. II. früh morgens wird der Frosch tot gefunden.

Sektion: Die Leber sieht fast schwarz aus, sehr blutreich. Unter dem Mikroskop weder in den Schnitten der Leber und Niere, noch auch in den zahlreich angefertigten Zupfpräparaten Krystalle von citronensaurem Kalk sichtbar.

Versuch 3.

Maus.

24. I. 4 h. 10′ nachm. wird einer mittelgrossen weissen Maus 1 c.c. 5 % Lösung neutr. citronens. Natr. subkutan injiciert.

Nach einer Stunde das Tier krank, zittert am ganzen Körper und sind an den Extremitäten krampfartige Zuckungen sichtbar.

25. I. morgens ist die Maus noch am Leben, vermag sich aber nicht mehr selbst aufzurichten. Die Zuckungen bestehen fort und treten anfallsweise auf.

6 h. nachm. scheint das Tier weniger apatisch zu sein. Sonst derselbe Zustand. In der Nacht tritt der Tod ein.

26. I. früh morgens *Sektion*: makroskopisch keine bemerkenswerten Veränderungen. Leber, Niere, Milz werden in frischem und gehärtetem Zustande mikroskopisch untersucht, erweisen sich frei von krystallinischen Massen; ebenso das aus dem Herzen entnommene Blut.

Versuch 4.

Frosch (rana esculenta).

Ein mittelgrosser Frosch erhält 5 % neutrales weinsaures Natr. unter die Haut gespritzt:

Am 17. I. 3 h. 30′ nachm., 1 c.c.
» 18. I. 4 h. 10′ » 2 c.c.
» 20. I. 4 h. » 3 c.c.
» 21. I. 1 h. » 4 c.c.

Befindet sich trotzdem ganz wohl und ist am 22. I. und 23. I. noch keinerlei Wirkung aufgetreten. Am 24. I. 4 h. nachm. und am 25. I. 4 h. nachm. werden wiederum je 4 c.c injiciert mit demselben negativen Erfolge.

29. I. 4 h. 30'. Injektion von 4 c.c., was zur Folge hat, dass am 30. I. die ersten Vergiftungserscheinungen auftreten, welche sich in einer krampfhaften Kontraktion aller Phalangen äussern.

31. I. 6 h. 30'. Injektion von 4 c.c. Alsbald beginnen die obigen Vergiftungssymptome und am 1. II. früh morgens wird der Frosch tot gefunden.

Sektion : Als Folge der sehr reichlichen Zufuhr von Flüssigkeit hochgradige Oedeme am Abdomen und an den untern Extremitäten. Im Blut und den untersuchten Organen keine krystallinischen Niederschläge.

Im Laufe von rund 2 Wochen hatte der Frosch 8 Einspritzungen = 26 c.c. erhalten oder 1,3 gr. neutrales weinsaures Natr. in Substanz.

Versuch 5.

Maus.

28. I. 6 h. 10' nachm. wird einer weissen Maus 1 c.c. 5 % neutr. weinsaure Natr. Lösung unter die Haut gespritzt. 2 Stunden nach der Einspritzung ist das Tier noch vollständig normal. 29. I. morgens hat es sehr viel Harn gelassen, sieht krank aus.

29. I. 4 h. 40' Injektion von 1 c.c. derselben Lösung

30. I. ist die Maus so krank und schwach, dass sie sich nicht mehr aufrichten kann. 5 h. nachm. periodisch auftretende kurze schnappende Atemzuge. Die Lebensfunktionen fast erloschen. Eine halbe Stunde darauf wird das Tier getötet. Die Carotis fast blutleer. Das Blut wird mikroskopisch untersucht und enthält grosse Krystalle. (Stäbchen, deren Enden konkav sind.)

Versuch 6.

Meerschweinchen.

Ein Meerschweinchen von 615 1/2 gr. Gewicht erhält am 29. I. 4 h. 50' nachm. eine subkutane Injektion von 2 c.c. 5 % neutr. citronensaur. Natr. Lösung. Der vor der Injektion angesammelte Harn wird auf sein Reduktionsvermögen von Kupfersulfatlösung und auf seinen Indikangehalt untersucht, ebenso die spärliche Harnmenge etwa 24 Stunden nach der Injektion. Beide Male mit völlig negativem Erfolge.

31. I. 6 h. 35' nachm. Injektion von 4 c.c. subkutan.

1. II. Harnuntersuchung : Im Sediment grosse stäbchenförmige Krystalle, welche nach Zusatz von verdünnter Essigsäure wieder verschwinden. Zucker und Indikanprobe negativ.

5. II. 4 h. 45' nachm. Injektion von 6 c.c. subkutan.

6. II. Harnuntersuchung wie am 1. II.

7. II. 4 h. Injektion von 8 c.c. subkutan (= 0,4 neutr. Natr. citron.).

1/2 Stunde nach der Injektion beginnen heftige Zuckungen am ganzen Körper und um 5 h. liegt das Tier verendet in seinem Kasten.

Sektion : Die innern Organe, abgesehen von der Niere, Magenschleimhaut und einigen Dünndarmschlingen normal. Nach Entfernung der fibrösen Kapsel zeigt die Nierenoberfläche eine körnige Beschaffenheit. An der Magenschleimhaut finden sich stecknadelkopfgrosse geschwürige Veränderungen. Die Dünndarmschlingen sind zum Teil abnorm gerötet.

Mikroskopisch lassen sich keine krystallinischen Niederschläge nachweisen.

Versuch 7.

Kaninchen.

Kaninchen 1890 gr. schwer wird am 5. III. in den Käfig gesetzt.

6. III. hat es reichlich Harn gelassen welcher weder die Kupfersulfatlösung reduziert noch indikanhaltig ist.

7. III. 6 h. nachm. Injekt. von 2 c.c. einer 7 % neutr. Natr. citr. Lösung.

8. III. 1 h. » » » 4 c.c. » » » » » »

9. III. 11 h. 45' vorm. » » 6 c.c. » » » » » »

Vor und nach jeder Injektion wird der Harn untersucht.

Am 7. III. reduziert der Harn nicht.

» 8. III. » » » etwas.

» 9. III. » » » ziemlich stark.

» 10. III. » » » recht stark.

Der stark reduzierende Harn wird in Gärungsröhrchen gethan und aufgestellt. Da die alkalische Reaktion des Harns nicht ganz beseitigt war, ist am nächsten Morgen eine geringfügige CO_2-Gärung aufgetreten. Die Wiederholung der Gärungsprobe mit etwas angesäuertem Harn fällt ganz negativ aus.

12. III. und 13. III. sind die gelassenen Harnmengen für eine Untersuchung zu gering, erst am 14. III. konnte wiederum reichlich Harn aufgefangen werden.

Der Harn vom 14. III.—16. III. reduziert deutlich.

» » » 18. III. » schwach.

» » » 19. III. » deutlich.

» » » 20. III. » nicht.

Am 20. III. 1 h. Injektion von 6 c.c. einer 5 % neutr. citronensaur. Natr. Lösung unter die Haut.

21. III. morgens reduziert der Harn wiederum etwas.

21. III. 4 h. wird das Tier in seinem Käfig tot gefunden.

Sektion : Die Organe der Bauchhöhle normal. Der Magen prall gefüllt. Antrum pylori verengt. An der Dünndarmschleimhaut vereinzelte kleine Ulcera. Der Dickdarm gefüllt. Im Endstück des Darmtraktus sehr harte Kotmassen. Die Blase mässig gefüllt, enthält trüben eiweisshaltigen Harn, welcher auch etwas reduziert. Harnsediment besteht aus amorphen Massen.

Versuch 8.

Kaninchen.

24. VIII. wird ein Kaninchen in den Käfig gesetzt.

25. VIII. hat es Harn gelassen, welcher die FEHLING'sche Lösung nicht reduziert und mit dem die TROMMER'sche Probe negativ ausfällt.

25. VIII. 11 h. 30' vorm. Injektion von 5 c.c. 5 % neutr. citronens. Natr. Lösung unter die Haut (1).

26. VIII. Tier ganz munter.

(1) Betreffend der in diesem Versuche angegebenen c.c.-Zahlen ist zu bemerken, dass die am Kolben der Spritze markierten Maasse nicht ganz richtig waren und nachträglich als etwas zu klein sich erwiesen, so dass die genannten 5 c.c. in Wirklichkeit nur 4 1/2 c.c. ausmachten.

Der Harn reduziert nicht.

27. VIII. 11 h. 30' Injektion von 7 c.c. subkutan.

28. VIII. 12 h. 40' nachm. Injektion von 10 c.c. subkutan.

Der Harn reduziert schwach.

29. VIII. 11 h. 30' vorm. Injektion von 10 c.c.

30. VIII. 12 h. 50' nachm. » » 12 c.c.

Der Harn reduziert deutlich.

31. VIII. 12 h. 15' nachm. Injektion von 15 c.c. subkutan.

Der Harn reduziert.

4. IX. Injektion von 15 c.c. subkutan.

Der Harn reduziert.

Das Gewicht beträgt 2320 gr.

5. IX. Injektion von 20 c.c.

1 h. nachm. der Harn reduziert stärker.

6. IX. 8 h. 15' Injektion von 25 c.c.

Der Harn reduziert. Bei allen diesen Injektionen hatte es sich um 5 % neutr. Natr. citr. gehandelt.

7. IX. und 8. IX.

Die Gärungsprobe fällt negativ aus.

10. IX. 1 h. 30' Injektion von 10 c.c. 10 % neutrale Lösung.

Der Harn reduziert ziemlich stark (besonders bei Anwendung der TROMMER'schen Probe).

11. IX. 11 h. 50' vorm. Injektion von 13 c.c. 10 % Lösung.

12. IX. 12 h. 30' nachm. Injektion von 20 c.c. 10 % Lösung subkutan.

Der Harn reduziert.

14. IX. 12 h. 50' nachm. Injektion von 25 c.c. 10 % Lösung subkutan.

Vom 14. IX.—2. X. wird mit dem Injizieren von neutr. citronens. Natr. ausgesetzt und das Tier beobachtet. Es fühlt sich ganz wohl und frisst mit Appetit, leidet aber seit Tagen an Diarrhöe. Der Harn wird täglich untersucht, reduziert anfangs stark. Die Gärungsprobe fällt wiederum negativ aus. Nach einigen Tagen und besonders gegen Ende des Monats wird die Reduktion merklich geringer.

Vom 2. X. an werden die Vergiftungsversuche mit freier Citronensäure fortgesetzt.

2. X. Injektion von 10 c.c. 10 % freier Citronensäure.

3. X. 1 h. 25' nachm. Injektion von 5 c.c. 20 % freier Citronensäure.

4. X. 12 h. mittags » » 10 c.c. 20 % » »

8. X. 12 h. 10' mittags » » 10 c.c. 30 % » »

9. X. 1 h. 10' nachm. » » 15 c.c. 30 % » »

Am Abend sieht das Tier entschieden krank aus und liegt am nächsten Morgen des 10. V. in den letzten Zügen. Im Laufe des Vormittags tritt der Tod ein.

Sektion : Gewicht 2140 gr. Der Körper sieht gedunsen aus. Eröffnung der Bauchhöhle. Schleimhaut des ganzen Magendarmtraktus erweist sich überall als normal. Die Niere verhältnissmässig klein von einer sehr reichlichen Fettkapsel derb umschlossen. Nach Entfernung der fibrösen Kapsel und Durchschneidung erscheint das Organ sehr blutreich. Harnblase leer. Der linke Ventrikel blutleer mit einigen kleinen Gerinnseln. Der rechte Ventrikel ist mit Blutgerinnseln vollständig ausgefüllt. Im subkutanen

Zellgewebes, besonders in der Umgebung der Injektionsstellen sind ausgedehnte Partieen stark angeätzt und eitrig. Der zuletzt aufgefangene Harn des Kaninchens reduziert stark die FEHLING'sche Lösung und deutet die Art der Reduktion unzweifelhaft auf das Vorhandensein von Zucker, was durch die Gärungsprobe auch bestätigt wird.

Prüfung der *Alkalescenz des Blutes* nach einer Modifikation der Methode v. LOEWY-ZUNTZ(1) mit Hilfe des LEITZ'schen Blutalkalimeters ergab eine um 1/3 herabgesetzte Alkalescenz, wenn man normaler Weise beim Kaninchen auf c. 700 mgr. NaOH ansetzt. (Beim gesunden Menschen schwankt sie zwischen 426,4 und 533,0 mgr. NaOH.)

Versuch 9.

Frosch (rana temporaria).

Ein mittelgrosser Frosch erhält am 18. IX. 6 h. nachm. 1 c.c. 10 % neutr. Natr. citr. Lösung unter die Haut gespritzt. Nach der vorübergehenden Natriumwirkung erfolgt Schwäche und Depression, so dass die Rückenlage vertragen wird. Nach 1 und 2 Stunden status idem.

19. IX. morgens wird der Frosch tot gefunden.

Sektion und Anfertigung mikroskopischer Präparate vom Blut und Knochenmark, der Nieren und der Milz. Ergebnis wie bei den vorigen Versuchen.

Versuch 10.

Frosch (rana temporaria).

16. XI. 2 h. 20′ nachm. Subkutane Injektion von 3 c.c. 10 % neutr. Natr. citr. Lösung einem grossen 64 gr. schweren Frosch. Sofort treten die in Versuch 1 und 2. näher beschriebenen Erscheinungen auf. Nach 2 Stunden ist der Frosch schwerkrank und nach 4 Stunden tot.

Versuch 11.

Frosch (rana temporaria).

17. XI. 11 h. vorm. werden einem 55 gr. schweren Frosch 3 c.c. 10 % neutr. Natr. tartar. unter die Haut gespritzt. Alsbald Zuckungen an den Phalangen, Steifigkeit der Glieder, kauernde Stellung Nach 4 Stunden status idem.

Am Morgen des 18. XI. hat sich der Frosch erholt und ist am 19. XI. wieder ganz gesund.

19. XI. 1 h. Injektion von 4 c.c. derselben Lösung. Es treten dieselben Erscheinungen auf, der Frosch bleibt aber am Leben.

20. XI. 11 h. 20′ Injektion von 6 c.c. derselben Lösung. Dabei Beobachtung der Herzthätigkeit (30 Kontraktionen in der Minute).

20. XI. 12 h. 15′ Vibrieren die Phalangen an allen 4 Extremitäten sehr stark.

20. XI. 4 h. 30′ scheint das Leben erloschen, nur das Herz kontrahiert sich noch unregelmässig ca. 20 Mal in der Minute.

20. XI. 6 h. Der Frosch tot.

Versuch 12.

Frosch (rana temporaria).

1. XII. 11 h. 25′ vorm. Injektion von 1 c.c. 10 % Citronensäure einem kleinen Frosch (Gewicht 29 gr.), ohne Folgen.

---

(1) Vgl. ENGEL : *Leitfaden für klin. Untersuchung des Blutes.* Berlin, 1898, p. 4 ff.

2. XII. 12 h. 10' vorm. Injektion von 2 c.c. derselben Säurelösung.

2. XII. 1 h. 25' das Tier matt, von tonischen Krämpfen gequält.

2. XII. 2 h. 15' tot.

Versuch 13.

Frosch (rana temporaria).

9. XII. 11 h. 45' vorm. Injektion von 1 c.c. 10 % neutr. weinsaurer Natr. Lösung einem mittelgrossen Frosch (40 gr.). Es treten keinerlei Symptome auf.

10. XII. 10 h. 15' vorm. Injektion von 2 c.c. derselben Lösung. Nach einer Stunde wird Trismus beobachtet.

10. XII. 6 h. nachm. tonische Krämpfe an den unteren Extremitäten.

10. XII. 6 h. 15' 7 unregelmässige Herzkontraktionen in 1 Minute. Die Krämpfe bestehen fort. 6 h. Tod.

Versuch 14.

Frosch (rana temporaria).

11. XII. Bei einem 36 gr. schweren Frosch werden 43 Herzkontraktionen pro Minute gezählt.

3 h. 16' Injektion von 1 c.c. 40 % Citronensäure (= 0,4 gr. freie Säure) in den linken Oberschenkel, was momentanen Tetanus desselben zur Folge hat.

Beobachtung der Herzarbeit :

3 h. 18' :	36	Herzkontraktionen.	an der Form der Kontraktionen ändert sich nichts weiter, als dass sie immer schwächer werden.
3 h. 25'	34	»	
3 h. 30'	24	»	
3 h. 35'	19	»	
3 h. 40'	15	»	
3 h. 45'	13	»	
3 h. 55'	6	»	
4 h.	5—6	»	
4 h. 5'	8	»	
4 h. 10'	6	»	
4 h. 16'	3—4	»	
4 h. 20'	3	»	

4 h. 30' Herzstillstand in Diastole und Tod.

II. — Von der Wirkung des neutralen citronensauren und weinsauren Natriums, sowie der Citronensäure und Weinsäure bei intravenöser Vergiftung.

Die bereits citierte Arbeit von Pommer scheint in der ganzen toxikologischen Litteratur die einzige zu sein, welche über intravenöse Vergiftungsversuche mit Weinsäure und Citronensäure etwas enthält(1). Sie lag mir nicht im Originale vor und habe ich sie aus Mitscherlich's Abhandlung

(1) Ob Devergie, über dessen Versuche ein genauerer Bericht mir leider fehlte, es gleichfalls versucht hat, seine Tiere durch Einspritzung in die Vene zu vergiften, vermag ich nicht anzugeben.

über einige organische Säuren (1) etwas näher kennen gelernt. POMMER injicierte seinen Hunden nahezu 1 gr. Citronensäure resp. Weinsäure, in 15 gr. Wasser gelöst in die linke Cruralvene. Die im Laufe von 3 Minuten in den Blutkreislauf gelangte Weinsäure hatte den Tod des Tieres nach einer Stunde veranlasst, die Citronensäure dagegen, in derselben Weise und Menge zugeführt, brachte keinerlei Vergiftungssymptome zuwege — Resultate, die ich mir nicht erklären kann. Meines Erachtens hätte es gerade umgekehrt sein müssen. Nicht nur dass ich die Citronensäure resp. das citronensaure Natr. bei der subkutanen Vergiftung als ein stärker wirkendes Gift als die Weinsäure kennen lernte, auch meine beiden Parallel-Versuche (Vers. 4 u. 5) bei *Kaninchen*, denen ich 10 % Lösungen in die Vene einspritzte, sind sehr charakteristisch für die ***intensivere Giftwirkung des Natr. citr.*** ausgefallen, während ***0,3 gr. neutr. citronens. Natr. in 10 % Lösung langsam in die V. jugularis injiziert heftige Vergiftungserscheinungen*** hervorgerufen hatten und ***0,5 gr. Natr. citr. den Tod in 3 Minuten*** veranlassten, gelang es mit derselben Mengen Natr. tartaric. nicht einmal deutlich ausgesprochene Symptome einer Vergiftung wahrzunehmen.

Die beiden freien Säuren wirken ihren Natronsalzen analog; als Beleg dafür können gleichfalls einige Versuchsprotokolle dieses Kapitels dienen. Für ein mittelgrosses Kaninchen war 1 gr. Weinsäure erforderlich um eine rasche letale Wirkung zu erzielen, dagegen bewirkte die Citronensäure in einer Menge von nur 0,2 gr. bei einer um 650 gr. schwereren Katze rapides Sinken des Blutdrucks und fast momentanen Herzstillstand.

Damit wäre ich zur Frage gelangt, wie der ***Blutdruck*** nach Injektion unseres Giftes in die Vene sich verhält und welchen Schwankungen er dabei unterworfen ist, eine Frage, an die ich mit 3 Versuchen herangetreten bin. Diese 3 Versuche wurden nur mit neutr. citronens. Natr. und mit Citronensäure gemacht, dieselben mit der Weinsäure zu wiederholen, reichte die Zeit nicht hin, da mir der betr. Apparat und die Assistenz nur ausnahmsweise zur Verfügung standen. Ich muss es dahingestellt sein lassen, ob die Weinsäure in Anbetracht ihrer sonst mit der Citronensäure verwandten Wirkung auch ähnliche Blutdruckschwankungen veranlassen würde.

Die Tabellen im Versuchsprotokoll geben die Hauptmomente der Veränderung von Blutdruck und Puls in Zahlen an und sind mit erläuternden Bemerkungen versehen, daher genügt hier eine kurze Besprechung.

---

(1) l. c.

In Versuch I bemerken wir nach jeder Injektion ein nicht unerhebliches Sinken des Blutdrucks, ebenso in Versuch 3; in Versuch 2 dagegen ein Ansteigen desselben bevor die letale Dosis erreicht war. Trotz dieser verschiedenen Erfahrungen bei der Registrierung des Blutdrucks ist es wahrscheinlicher, dass letzterer durch die Citronensäure und das citronensaure Natr. zum Fallen gebracht wird als zum Steigen. Die Citronensäure setzt analog den übrigen Säuren die Leistungsfähigkeit des Herzens, wie ich mich zu wiederholten Malen überzeugen konnte, in bedeutendem Maasse herab; als Folge der geschwächten Herzaktion aber muss der Blutdruck naturgemäss sinken.

Das in Versuch 2 beobachtete Steigen desselben konnte auf Reizung der vasomotorischen Rückenmarkscentra, speziell des sog. Hauptcentrums, beruhen, denn es ist sicher, dass die Citronensäure einen Reiz auf das Rückenmark überhaupt ausübt. Als Beweis dafür dienen die Krämpfe, die nach der Halsmarkdurchschneidung noch auftreten, wie Versuch 3 lehrt. In diesem letzteren Versuche konnte ein Steigen des Blutdrucks, wie es in Versuch 2 geschah, nicht zu Stande kommen, weil das Halsmark vollständig durchtrennt war, dagegen bedingte die durch die Säure hervorgerufene schwächende Wirkung aufs Herz nach jeder Einspritzung ein Sinken des Blutdrucks. In Versuch 1 wurden die willkürlichen Bewegungen und Lebensäusserungen nicht mit Curare, sondern mit Chloralhydrat ausgeschaltet, also mit einem Mittel, dessen herzlähmende Wirkung zweifellos ist; mit anderen Worten hatten wir es in Versuch 1 von Hause aus mit einem geschwächteren Herzen zu thun als in Versuch 2.

Bezüglich der *Symptome,* welche die Citronensäure und die Weinsäure bei meinen Versuchstieren bewirkten, möchte ich das in den Protokollen beider Kapitel ausführlicher Beschriebene im Nachstehenden kurz zusammenfassen und mit den Beobachtungen früherer Autoren vergleichen.

Beim Frosch lernten wir als das wichtigste und am auffallendsten zu Tage tretende Merkmal der Vergiftung die fibrillären Muskelzuckungen, welche an den Phalangen der unteren Extremitäten besonders deutlich und anhaltend sich zeigten, kennen. Ich habe bemerkt, dass dieselben nach dem neutr. Natr. citr. rascher und stärker auftraten als nach der *freien Säure,* welche motorische Störungen etwas anderer Art veranlasste: *tonische Krämpfe, Tetanus, Trismus.* Dass die freie *Citronensäure* die *Frequenz der Herzthätigkeit beim Frosch stark herabsetzt,* was schliesslich zu *Herzstillstand,* der *von den Lebenszeichen des centralen Nervensystems überdauert* wird, führt, habe ich in einem speziell zu diesem Zwecke angestellten Versuche

beobachtet (1). Bei der Maus traten Krämpfe wie beim Frosch auf, dann Parese und schliesslich doppelseitige Lähmung; im letzten Stadium machte sich auch hochgradige Dyspnoe bemerkbar. Krampfartige Zuckungen am ganzen Körper konnten beim Meerschweinchen 1/2 Stunde vor Eintritt des Exitus letalis beobachtet werden. Bei *Kaninchen* traten als *Erscheinungen nach der intravenösen Injektion von neutr. Natr. citr. heftige Krämpfe klonischer und tonischer Art, Tetanie, Salivation* und *Parese* auf, dagegen gestaltete sich die intravenöse Vergiftung, mit neutralem weinsaurem Natr. begonnen und mit freier Weinsäure fortgesetzt, bei diesem Tier weniger charakteristisch. Erst sehr grosse Dosen der freien Säuren riefen deutliche Intoxikationssymptome hervor, unter denen ich als die wichtigsten Respirations- und Herzlähmung sub finem nenne.

Das wäre das Wesentliche meiner Beobachtung der Symptome. Verglichen mit dem, was POMMER, besonders aber MITSCHERLICH von den Erscheinungen der Citronensäure- und Weinsäure-Vergiftung erzählen, findet man, dass eine gewisse Uebereinstimmung zwischen MITSCHERLICH's Angaben und dem von mir eben angeführten besteht.

POMMER erlebte nur nach der Weinsäure-Injektion eine Wirkung und nennt eine beschleunigte Atmung als vornehmstes Symptom, MITSCHERLICH dagegen liefert uns den Beweis einer schärferen Beobachtung. Er sah nach innerer Eingabe von Weinsäure beim Kaninchen Dyspnöe und Herzschwäche, einen allgemeinen Schwächezustand und Paralyse der Extremitäten. Die Citronensäure-Vergiftung wird nach ihm gekennzeichnet durch anhaltende Krämpfe, « Vibration » der Rückenmuskeln, Opisthotonus u. a.

Nicht uninteressant schien mir die Frage, ob bei einer längere Zeit hindurch fortgesetzten subkutanen Vergiftung mit citronens. Natr. resp. Citronensäure irgend welche *Stoffwechselstörungen* auftreten.

Zu diesem Behufe wurde der Harn meiner grösseren warmblütigen Versuchstiere ganz regelmässig auf sein Reduktionsvermögen und den eventuellen Gehalt an Eiweiss und Indikan geprüft. Es stellte sich beim *Kaninchen- und Hundcharn* (2) heraus, dass er normaler Weise das Kupfer-

---

(1) Interressant ist die Beobachtung von GOLTZ und BOBRICK (Inaug.-Dissert. Königsberg 1863; auch Königsb. med. Jahrb. IV, 95), dass eine blosse Bepinselung der Haut eines Frosches mit verdünnter Citronensäure und Weinsäure, ebenso Essigsäure und Schwefelsäure bedeutende Verlangsamung der Herzschläge und endlich Stillstand des Herzens hervorbringt. Salzsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure sollen diese Wirkung nicht ausüben können. Vgl. HERMANN's « Lehrb. d. exper. Tox. » pag. 153.

(2) Das Protokoll über den Hund ist in die Arbeit nicht aufgenommen worden, weil der Versuch wegen meiner Abreise aus Rostock unvollendet bleiben musste.

sulfat nicht reduzierte, *nach wiederholten Injektionen* dagegen eine *sehr deutliche, aber für Zucker nicht charakteristische Reduktion* bei energischem Kochen eintrat. Durch die Gärungsprobe habe ich auch keinmal vergärbaren Zucker nachweisen können, aber dass andere reduzierende Substanzen infolge der Citronensäure-Vergiftung entstehen ist zweifellos und wird durch die Thatsache bestätigt, dass die Reduction schwächer wurde und schliesslich ganz anfhörte wenn ich mit den Einspritzungen aussetzte. Dem postmortalen Auftreten von Zucker im Harn meiner intravenös vergifteten Katzen will ich keine besondere Bedeutung beimessen, weil dasselbe ja bei gefesselten Katzen nichts seltenes ist, und weil es ferner auch durch Curare oder Chloralhydrat bedingt gewesen sein kann. Auch die Glykosurie, die beim Kaninchen auftrat, als das Tier schon im Todeskampfe lag, rechne ich nicht hierher, denn in Anbetracht der bei der Sektion aufgefundenen unter der Haut und am Abdomen verstreuten kleinen Eiterherde war sie wahrscheinlich durch Infektion zu stande gekommen. Welche reduzierende Substanz bei Hund und Kaninchen vorlag, bin ich zur Zeit noch nicht im stande anzugeben.

Nachstehend die 5 intravenösen Vergiftungsversuche in extenso.

Versuch 1.

Katze. (Blutdruckversuch.)

Eine 19 ogr. schwere Katze erhält 1,0 gr. Chloralhydrat in Lösung, intraabdominal injiciert, da sie ihrer Wildheit wegen nicht anders gebändigt werden kann. Sie verfallt nach einer Viertelstunde in eine leichte Betäubung; die Sensibilität und die Willensäusserungen bestehen in abgeschwächtem Maasse fort. Freilegung der V. Jugularis, des N. Vagus, der Carotis und der Trachea. Nach dem Eintreten völliger Betäubung künstliche Atmung und Verbindung der Carotis mit dem Kymographion, welches die den Blutdruck markierende Pulskurve auf eine rotierende Trommel aufschreibt. Die nachstehende Tabelle veranschaulicht die Schwankungen des Blutdrucks und der Pulsfrequenz während, vor oder nach dem bezeichneten Experiment. Die Injektionen von neutralem citronensauren Natr. geschahen in die Jugularis.

EXPERIMENT UND ZEIT	BLUTDRUCK mm.			Zahl der Pulse in der Minute	BEMERKUNGEN
	Max.	Min.	Gesammt		
1/2 Stunde nach der Injektion v. Chloralhydrat	54	52	106	204	
Erste Vagusreizung	54	36	90	150	
Zweite Vagusreizung	53	37	90	114	
Vor der ersten Injektion von neutr. citronens. Natr. . .	41	36	77	192	
Während der Injekt. von 5 c.c. 2 1/2 % neutr. Natr. citr. Lös. in 20 Sec.	48	28	76	198	

EXPERIMENT UND ZEIT	BLUTDRUCK mm. Max.	Min.	Gesammt	Zahl der Pulse in der Minute	BEMERKUNGEN
20 Secunden nach der Injektion	31	19	50	162	Der Puls hört zeitweilig ganz auf.
Vor, während und nach der Injektion von 1 c.c. 2,5 % neutr. Natr. citr. Lösung	51	48	99	210	Die Injektion bleibt ohne Einfluss auf den Blutdruck und den Puls.
Während d. Injekt. von 2 1/2 c.c. 2 1/2 % Lös. neutr. Natr. citr.	49	36	85	196	
Unmittelbar nach der Injektion.	31	25	56	144	
Erste Ischiadicusreizung, während derselben	59	38	97	156	
Unmittelbar nach der ersten Ischiadicusreizung	64	58	122	264	
Vor der zweiten Ischiadicusreiz.	25	22	47	186	
Unmittelbar nach der zweiten Ischiadicusreizung	38	35	73	c. 220	
Injekt. v. 3 c.c. 5 % Natr. citr. Lösung, während derselben .	37	29	66	198	
Unmittelbar nach der Injektion.	30	18	48	c. 220	Der Puls kaum zu zählen. Die Pulskurve hörte schliesslich auf, erscheint aber unter Ansteigen des Blutdr. wieder.
Vor und während der Injektion von 5 c.c. einer 5 % neutr. Natr. citr. Lösung in 25 Secunden .	32	19	51	c. 160	Gleich nach der Injekt. tritt unter Sinken des Blutdrucks auf 15 mm. Herzstillstand und Tod ein.

Sektion: Herz, Magendarmkanal und die Organe der Bauchhöhle normal. Herzstillstand in Diastole. Die Harnblase mit trübem Harn gefüllt. Derselbe reduziert stark die FEHLING'sche Lösung; auch die Gärungsprobe fällt positiv aus (ca. 3/4 % Zucker).

Versuch 2.

Katze. (Blutdruckversuch.)

Eine Katze von 2500 gr. Gewicht wird behufs Ausschaltung der willkürlichen Bewegungen und der dadurch bedingten Blutdruckschwankungen curarisiert.

Im übrigen wird der Versuch genau ebenso wie der vorige gemacht. In die Jugularis wird abwechselnd neutrales citronensaures Natr. und freie Citronensäure eingespritzt. Die Curarewirkung ist eine langsame und keine ganz vollständige.

ZEIT	EXPERIMENT	BLUTDRUCK mm. Max.	Min.	Gesammt	Zahl der Pulse in der Minute	BEMERKUNGEN
5 h. nachm.	Erste Curare-Injektion in d. Vene	85	70	155	246	
5 h. 22′	Nach der dritten Curare-Injekt. Vor und während der Injektion v. 2 c.c. 5 % neutr. Natr. citr. Lösung in 5 Sec.	83	69	152	252	
5 h. 23′	Unmittelbar nach der Injektion.	111	75	186	238	Rapides Ansteigen und allmähliches Sinken des Blutdrucks.

ZEIT	EXPERIMENT	BLUTDRUCK mm.			Zahl der Pulse in der Minute	BEMERKUNGEN
		Max.	Min.	Gesammt		
5 h. 27'	Während und nach der Injektion von 2 c.c. 5 % freier Citronensaure in 5 Sec.	83	68	151	216	Nach der Injektion der Blutdruck im Steigen begriffen.
5 h. 28'		75	63	138	228	
5 h. 30'		96	89	185	216	
5 h. 33'		69	63	132	228	
5 h. 34'	Während der Injektion v. 4 c.c. 5 % neutr. Natr. citr. Lösung in 20 Sec.	73	65	138	c. 180	Die Pulskurve undeutlich, weil die Verbindungskanüle durch Blutgerinnsel verstopft.
5 h. 34' 30"	Unmittelbar nach der Injektion.	100	71	171	c. 120	»
5 h. 37'		72	57	129	234	
5 h. 38'	Während der Injektion von 4 c.c. 5 % freier Citronensäure in 10 Sec.	70	52	122	216	
5 h. 38' 39"	Unmittelbar nach der Injektion.	57	17	74	nicht zu zählen	Rapides Sinken des Blutdrucks. Herzstillstand.

Sofortige *Sektion* : Nach Eröffnung der Bauchhöhle schwache Herzkontraktionen sichtbar. Harnblase gefüllt. Der Harn reduziert stark Fehling'sche Lösung und ergiebt die Gärungsprobe ca. 1 % Zuckergehalt. Im Harnsediment Krystalle.

Versuch 8.

Katze. (Blutdruckversuch.)

Dieser Versuch wurde mit einer grösseren Katze gemacht (Gewicht 2900 gr.) insofern ebenso wie seine beiden Vorgänger als das Tier gleichfalls curarisiert und tracheotomiert zur Beobachtung gelangte. Die einzige Modifikation bestand darin, dass das Halsmark behufs Ausschaltung des vasomotorischen Hauptcentrums durchtrennt wurde. Eingespritzt wurde mit Ausnahme der zuletzt angegebenen letal wirkenden Dosis in die V. femoralis und blieb sich die Menge in allen Fällen gleich, nur die Konzentration wechselte.

ZEIT	EXPERIMENT	BLUTDRUCK mm.			Zahl der Pulse in der Minute	BEMERKUNGEN
		Max.	Min.	Gesammt		
5 h. 35' Nachm.	Nach dem 3ten Durchtrennungsversuche des verlängerten Marks	50	45	95	204	Eine jede Reizung des verlängerten Marks bedingt Erhöhung des Blutdrucks (Max. 112 mm.) mit nachfolgendem Sinken desselben auf ein Minimum v. 36 mm.
5 h. 40'	Während der Injektion v. 2 c.c. 2 % neutr. Natr. citr. Lösung in 10 Sec. in die V. femoralis.	50	44	94	192	
5 h. 40'	10 Secunden nach der Injektion.	45	40	85	192	
5 h. 44'		40	35	75	152	

ZEIT	EXPERIMENT	BLUTDRUCK mm.			Zahl der Pulse in der Minute	BEMERKUNGEN
		Max.	Min.	Gesammt		
5 h. 44' 45''	Während der Injektion v. 2 c.c. 3 % neutr. Natr. citr. Lösung in 20 Secunden	40	34	74	168	5 Min. später Ischiadicus-durchschneidung und Reizung mit dem elekt. Strom bei 120 cm. Rollenabstand ohne Einfluss auf den Blutdruck.
5 h. 45'	Unmittelbar nach der Injektion.	35	25	60	168	
5 h. 55'	Während der Injektion v. 2 c.c. 5 % neutr. Natr. citr. Lösung in 10 Secunden	33	28	61	156	
5 h. 55'	Unmittelbar nach der Injektion.	34	14	48	159	
5 h. 59'		32	28	60	168	
6 h.	Während der Injektion v. 2 c.c. 7 % neutr. Natr. citr. Lösung in 20 Secunden	32	27	59	135	
6 h.	Unmittelbar nach der Injektion.	28	13	41	c. 144	Der Puls anfangs deutlich; 10 Sec. nach der Injektion nicht mehr zu zählen.
6 h. 2'		48	37	85	204	Tonische Krämpfe.
6 h. 7'	Vor und während der Injektion v. 2 c.c. 10 % neutr. Nat. citr. Lösung (Dauer derselben 15 Sec.)	31	27	58	128	
6 h. 7' 8''	Unmittelbar nach der Injektion.	30	11	41	130	Anfangs der Puls nur in den ersten 15 Sec. nach beendigter Injektion zu zählen, hernach Pulslosigkeit unter raschem Sinken des Blutdrucks. Dieselbe hält ca. 3 Minuten an. Die tonischen Krämpfe wiederholen sich.
6 h. 10'		42	39	81	186	
6 h. 11'		35	32	67	168	6 h. 12' Ischiadicus-Reizung ohne Einfluss auf den Blutdruck.
6 h. 14'		30	27	57	132	Mehrere Injektionen von freier Citronensäure verlaufen wirkungslos auf Blutdruck und Puls, weil die Flüssigkeit infolge von Verstopfung oder Zerreissung der V. femoralis nicht in den Kreislauf gelangt. Allmähliches Sinken des Blutdrucks und der Pulszahl.
6 h. 18'		28	25	53	132	
6 h. 22'		25	23	48	128	
6 h. 26'		23	21	44	126	
6 h. 38'		22	20	42	126	
7 h.	Während der Injektion von 2 c.c. 20 % freier Saure in die inzwischen mühsam herauspräparierte V. Jugularis . . .	20	16	36	124	Unmittelbar nach der Injektion sinkt der Blutdruck auf ein Minimum v. 9,5 mm. Herzstillstand, Tod.

Sektion : Stillstand des Herzens in Diastole. Der in der Blase vorgefundene Harn reduziert die Fehling'sche Lösung, aber nicht ganz charakteritisch für Zucker, was durch die Gärungsprobe bestätigt wird, indem höchstens Spuren von Zucker in diesem Harn vorhanden sein können. Im Harnsediment Krystalle. Die Medulla oblongata erwies sich als vollständig durchtrent.

Versuch 4.

Kaninchen.

16. XI. Ein 1850 gr. schweres Kaninchen wird aufgebunden und erhält um 11 h. 45′ vorm. in die freigelegte V. Jugularis sin. 3 c.c. einer 10 % neutralen citronensauren Natriumlösung eingespritzt. Dauer der Injektion 1 1/2 Minuten. Schon nach der Einspritzung der ersten 1 1/2 c.c. treten Vergiftungserscheinungen auf. Zuckungen und Krämpfe mit nachfolgendem Tetanus, welcher nach kurzer Unterbrechung 2 mal heftig einsetzt. Die Speichelsekretion vermehrt. Unter Beobachtung von antiseptischen Kautelen wird die Wunde vernäht. Hierauf wird das Tier befreit und auf die Diele gesetzt. Es nimmt einige Minuten lang ohne sich zu bewegen eine kauernde Stellung ein und erscheinen die willkürlichen Bewegungen sehr abgeschwächt, obgleich es auf Reize reagiert und die Rückenlage nicht verträgt. Nach ca. 10 Minuten lässt die Parese nach und erholt sich das Tier allmählich. Es frisst im Laufe des Tages und scheint am nächsten Morgen ganz gesund zu sein.

17. XI. 11 h. 32′ vorm. Injektion von 5 c.c. derselben Lösung in 75 Secunden in die V. Jugularis dextra. Nach 3 Minuten (11 h. 35′) erfolgt der Tod unter Krämpfen.

Sektion: Die inneren Organe normal. Das Herz steht in Diastole still. Der in der prall gefüllten Blase vorgefundene Harn reduziert nicht. Härtung der Niere und Leber in Formalin und Alkohol. Die Untersuchung derselben ergiebt nichts Abnormes.

Versuch 5.

Kaninchen.

20. XI. 10 h. 46′ morg. wurden 3 c.c. einer 10 % neutralen weinsauren Natr. Lösung einem Kaninchen von 1750 gr. Gewicht im Laufe von 1 1/2 Minuten in die V. Jugularis sin. injiziert, ohne dass irgend welche Vergiftungssymptome während der nächsten 10 Minuten auftraten.

10 h. 57′ Injektion von 5 c.c. derselben Lösung in die Vene in 1 1/2 Minuten. Das Kaninchen etwas unruhig, zittert am Körper und besonders an den Extremitäten, was jedoch bald vorübergeht.

21. XI. morgens das Tier ganz gesund.

21. XI. 11 h. 21′ vorm. Injekt. von 5 c.c. 10 % neutr. Natr. Tartar. Lösung in die V. Jugularis dextr. in 2 Min. Keine Wirkung.

21. XI. 11 h. 29′ Injekt. von 4 c.c. 10 % freier Weinsäure in 2 Min. Alsbald etwas Atemnot und vorübergehende Herzschwäche. Nach ca. 10 Minuten haben diese Erscheinungen wieder aufgehört. Das Kaninchen ist noch etwas schwach und unlustig, kann sich jedoch ganz frei bewegen. Nach 2 Stunden wieder vollständig mobil.

12. XI. 5 h. 44′ nachm. Injekt. von 5 c.c. 20 % freier Weinsäure in die V. femoralis. Während der Einspritzung zerriss die sehr dünne Vene, so dass nur etwa die Hälfte in den Blutkreislauf gelangen konnte. Es erfolgten auch keine toxischen Erscheinungen, nur Schmerzäusserung, so lange eingespritzt wurde.

21. XI. 5 h. 58′ Injektion von 5 c.c. 20 % freier Weinsäurelösung in die V. Jugularis sin. centralwärts von der gestrigen Injektionsstelle. Dauer der Injektion 1 1/4 Min. Die tötliche Wirkung bleibt aus und erfolgt erst nachdem die Einspritzung

21. XI. 6 h. 4′ in derselben Menge und Konzentration der Säure wiederholt wird. Es stocken die Herzschläge. Kotentleerung und Harnabgang spontan. Gleich nach beendigter Injektion Atemlähmung und definitiver Herzstillstand.

Sektion : Das Herz in Diastole stehen geblieben. Die Harnblase gefüllt. Der Harn reduziert nicht die FEHLING'sche Lösung. Leber und Nieren, in gehärtetem Zustande mikroskopisch untersucht, ergeben keinerlei Veränderungen und namentlich keine Kristalle.

III. — Die Widerstandsfähigkeit einzelner Infusorienarten gegen saure und neutrale Lösungen der Citronensäure und Weinsäure.

Angeregt durch eine Arbeit von TH. BOKORNY(1), der die Giftwirkung der Citronensäure und Weinsäure auf niedere Pflanzen studiert hat, unternahm ich es zu prüfen, wie sich niedere mikroskopisch kleine Tierchen zu den beiden Säuren verhalten und wie weit ihre Widerstandsfähigkeit gegen dieselben reicht — Versuche, die, soviel ich weiss, noch nicht gemacht worden sind. Zwei Arten solcher Mikroorganismen habe ich auf ihre Lebensfähigkeit in sauren und neutralen Lösungen untersucht; es waren dies eine in den Heuinfusen häufig vorkommende Spezies *Colpidium Colpoda*, welche ich nach BLOCHMANN(2) bestimmte und die in der Kloake des Frosches parasitisch lebende *Opalina ranarum*. Die Versuche wurden in der Weise ausgeführt, dass ich eine bestimmte Menge Nährflüssigkeit in Uhrschälchen that und nun entweder freie oder neutralisierte Citronensäure resp. Weinsäure verschiedener Konzentration zusetzte. Zur Kontrolle erhielt ein Uhrschälchen jedesmal die entsprechende Menge Brunnenwasser als Zusatz. Neutrales citronensaures und weinsaures Natr. wurde 1, 2, 5, 7 und 10 procentig verwendet, die freie Säure 0,05-2 procentig. Die Lösungen verhielten sich zur Nährsubstanz wie 1 : 2. Konzentrierte Säurelösungen wurden tropfenweise zugesetzt. Bei dem Versuch mit Opalina ranarum nahm ich 1 Tropfen ihrer Nährflüssigkeit (0,7 % physiol. Kochsalzlösung) und ebensoviel saure oder neutr. Lösung direkt auf den Objektträger und beobachtete unausgesetzt die Bewegungen des Parasiten unter dem Mikroskop.

Es stellte sich heraus, dass *1 % neutrale Lösungen für beide Infusorienarten indifferent* sind; in 2 % bleiben die Tierchen etwa 10—14 Stunden am Leben, in 5 % etwa 6—8 Stunden, in 10 % nur etwa 1 Stunde. *In 1—2 % saurer Lösung starben die Infusorien fast momentan ab,* in 0,5 % nach etwa 10—15 Minuten. *0,05 % Säurelösungen scheinen indifferent zu sein.*

Im Vorstehenden habe ich die Durchschnittszahlen aus einer grösseren

(1) *Vergleichende Studien über die Giftwirkung verschiedener chemischer Substanzen auf Algen und Infusorien.* Pflüg. Arch. Bd. 64, 1896, p. 278-280.

(2) *Mikroskopische Pflanzen- und Tierwelt des Süsswassers.* Taf. V, Fig. 151.

Anzahl von Versuchen angeführt. Die Zahlen verstehen sich für beide Säuren, da ein Unterschied in der Wirkung von Citronensäure und Weinsäure sich nicht konstatieren liess. Opalina ranarum, obwohl bei weitem grösser, zeigte sich etwas weniger widerstandsfähig als Colpidium Colpoda.

Bokorny giebt für die beiden von ihm untersuchten Algenarten (Spirogyra und Sphäroplea) folgende Zahlen an : 0,1 % Citronensäure tötet die Pflanzen in 30 Minuten, 0,05 % Weinsäure in 34 Stunden, 0,01 % Lösung dieser Säure nach einigen Tagen. In neutralisierten Lösungen gedeihen die betr. Algen nach Bokorny vorzüglich, so ist z. B. 0,1 % neutrale Citronensäurelösung für sie ein Nährstoff, in welchem sie durch Tage hindurch erhebliche Stärkemengen bilden können. Mit konzentrierteren neutralen Lösungen scheint der genannte Autor keine Versuche gemacht zu haben.

IV. — Ueber den Einfluss des neutralen citronensauren und weinsauren Natriums auf die Blutgerinnung und die Kaseingerinnung mit Lab.

Als ich diese Versuchsreihe begann, waren mir meine Gerinnungsversuche mit neutralem oxalsaurem Natron und die Resultate, die ich bei denselben erhalten noch frisch im Gedächtniss. Es lag daher nahe diese Versuche mit dem neutr. Natr. citr. und tartar. zu wiederholen und zu prüfen, ob diese Salze nicht eine ähnliche, die Blutgerinnung hindernde Eigenschaft besitzen. Neben dem rein theoretischen Interesse, das diese Frage für mich hatte, schwebte mir, für den Fall, dass es gelingen würde, dieselbe in bejahendem Sinne zu beantworten, ein praktischer Zweck vor. Für Durchströmungsversuche des Säugetierherzens nach der Langendorff'schen Methode braucht man eine Substanz, welche das Blut für Stunden ungerinnbar macht, dabei aber seine physiologischen Eigenschaften gar nicht oder nur wenig alteriert. Einige Oxalate und das Fluornatrium z. B. verhindern wohl die Gerinnung, sind aber zugleich recht giftig, so dass ein weniger giftiges Mittel für die Durchströmungen mit ungerinnbarem Blute gewiss ganz erwünscht wäre. Wie meine diesbezüglichen Versuche(1) ergeben haben, besitzen wir in dem neutralen citronensauren Natron in der That ein Mittel, welches die für die genannten physiologischen Versuche erforderlichen Eigenschaften in

(1) Genaueres s. im Protokoll zu Versuch 1 u. 2 dieses Kapitels.

hohem Maasse haben dürfte(1). Schon *ein relativ geringer Gehalt des Blutes an Natr. citr. lässt die Gerinnung desselben nicht zu.* Die Ausscheidung des Faserstoffs vollzieht sich nicht und das Blut bleibt flüssig viele Stunden, ja Tage lang, wenn man man zu einer 5 °/₀ neutr. Natr. citr. Lösung die 10-fache Menge Blut zuzetzt. Vielleicht ist diese Beobachtung schon früher in Frankreich gemacht worden ist; in der Litteratur konnte ich jedoch nur Angaben über das Verhalten des Ammoniumcitrats zum Blut finden. Nach GRIESBACH(2) verhindert nämlich dieses Salz die Gerinnung des Blutes ohne die Kalksalze desselben auszufällen. GRIESBACH vermutet, dass der die Faserstoffgerinnung hindernde Einfluss des citronensauren Ammoniums auf einer Konservierung der Blutkörperchen beruht. Nach dieser Richtung habe ich mit meinem Natriumcitrat keine Versuche gemacht, wie denn überhaupt die vorhin konstatierte Eigenschaft des neutr. citronens Natr. noch eingehender zu prüfen wäre, vor allem auch seine Brauchbarkeit für physiologische Durchströmungsversuche des Herzens. Ich selbst beabsichtigte solche Versuche zu machen, musste sie aber bis auf weiteres aus von mir unäbhängigen Gründen aufgeben, so dass ich vorläufig mich damit begnügen muss auf die Thatsache, dass das neutr. Natr. citr. den Blutgerinnungsvorgang in hohem Grade beeinträchtigt, aufmerksam gemacht zu haben.

Die Erwähnung der noch nicht besprochenen 3 Gerinnungsversuche (Vers. 3—5) braucht hier nur ganz kurz zu geschehen, da das wichtigste bereits aus den Protokollen zu ersehen ist. Im übrigen verweise ich auf das betr. Kapitel meiner Oxalsäure-Arbeit(3) in welchem sich auch eine Besprechung der ganzen Gerinnungsfrage findet. Die dort mitgeteilten Versuche mit Milch und Plasmon sind mit den nachstehenden in der Ausführung analog.

Wir sehen in Versuch 3 und 4, dass die *fermentative Gerinnung der Milch durch neutr. citronens. Natr. verlangsamt, bei grösserem Zusatz ganz verhindert wird, sofern die Beimengung von Kalk den Einfluss des Natr. citr. nicht wieder aufhebt.* Bei der Kaseingerinnung mit Lab besitzt auch das neutr. weinsaure Natr. die Eigenschaft des citronensauren, jedoch in geringerem Grade.

In Versuch 5 fungierte an Stelle von Milch eine Plasmonlösung. Ihre

---

(1) Das neutrale Weinsaure Natr. verhält sich durchaus anders zur Blutgerinnung, es verzögert dieselbe nur um ein Geringes und kann daher für Durchströmungsversuche nicht in Betracht kommen.

(2) *Beiträge zur Kenntnis des Blutes.* PFLÜG. Arch., Bd. 50, p. 537, 1891.

(3) Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. 8, p. 255, 1901.

Gerinnung mit Chymosin wurde in ganz ähnlicher Weise wie die der Milch von dem citronensauren resp. weinsauren Natr. beeinflusst, wie aus dem Gerinnungsergebnis in den Protokollen, die ich nun folgen lasse, ersichtlich ist.

Versuch 1.

Hühnerblut.

Ein mittelgrosser normaler Hahn wurde nach Durchschneidung der Halsgefässe entblutet und das Blut in Reagensgläser zu gleichen Teilen aufgefangen. Es enthielt

Reagensglas	1.	1 c.c.	5 %	neutr.	citronens.	Natr.	Lösung	+	Zusatz	v.	etwa	10 c.c.	Blut.
»	2.	2	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»
»	3.	3	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»
»	4.	4	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»
»	5.	5	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»
»	6.	7	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»

In allen 6 Reagensgläsern blieb das Blut viele Stunden lang ungeronnen, während die in ein leeres Gläschen zur Kontrolle aufgefangene Blutmenge sofort gerann.

Versuch 2.

Kaninchenblut.

Aus der freigelegten Carotis eines 1550 gr. schweren Kaninchens wurde das Blut, wie in Versuch 1, direkt in Reagensgläser aufgefangen. Es enthielt

Reagensglas	1.	1 c.c.	5 %	neutr.	citronens.	Natr.	Lösung	+	Zusatz	v.	etwa	10 c.c.	Blut.
»	2.	2	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»
»	3.	3	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»
»	4.	4	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»
»	5.	1	»	»	weinsaures	»	»	+	»	»	»	»	»
»	6.	2	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»

Nach 3 1/2 Stunden war das Blut in Reagensglas 1—4 nicht geronnen, während in Reagensglas 5 und 6 die Gerinnung, welche anfangs durch das neutr. weins. Natr. etwas aufgehalten wurde, sich prompt vollzogen hatte. Das mit neutr. citronens. Natr. gemischte Blut war noch nach 24 Stunden flüssig. Im Kontrollgläschen kam es binnen weniger Minuten zu einer festen Gerinnung.

Versuch 3.

Kuhmilch (roh).

10 Reagensgläser zu 10 c.c. Milch werden aufgestellt.

Gerinnungsferment : Chymosin oder Lab. Nun wird zugesetzt zu

Reagensglas :		*Gerinnungsergebnis :*
1.	1 c.c. Lab + 1 c.c. 5 % neutr. Natr. citr. Lösung	unvollkommene Gerinnung.
2.	» » + 1 » » » » » » + 1 c.c. 2 % $CaCl_2$	starke Gerinnung.
3.	» » + 2 » » » » » » + 3 » » »	
4.	» » + 3 » » » » » » + 2 » » »	ganz unvollkommene Gerinnung.

Reagensglas:			*Gerinnungsergebnis:*
5.	1 c.c. Lab + 1 c.c. 5 % neutr. Natr. tartar. Lösung		geronnen.
6.	» » + 1 » » » » » »	+ 1 c.c. 2 % $CaCl_2$	
7.	» » + 2 » » » » » »	+ 3 » » »	
8.	» » + 3 » » » » » »	+ 2 » » »	
9.	» »		nicht geronnen, sauer geworden
10.	ohne Zusätze		

Versuch 4.

Kuhmilch (gekocht).

13 Reagensgläser zu 10 c.c. Milch werden aufgestellt.

Reagensglas:				Nach 1 Stunde *Gerinnungsergebnis:*
1.	1 c.c. Lab	+ 1 c.c. 5 % neutr. Natr. citr. Lösung		nicht geronnen
2.	2 » »	+ 2 » » » » » »		» »
3.	1 » »	+ 3 » » » » » »	+ 1 c.c. $CaCl_2$	» »
4.	1 » »	+ 1 » » » » » »	+ 1 » »	schwach »
5.	1 » »	+ 2 » » » » » »	+ 1 » »	
6.	1 » »	+ 2 » » » » » »	+ 3 » »	stark »
7.	1 » »		+ 1 » »	» »
8.	1 » »	+ 1 c.c. 5 % neutr. Natr. tartar. Lösung		nicht »
9.	1 » »	+ 2 » » » » » »	+ 1 » »	» »
10.	1 » »	+ 2 » » » » » »	+ 2 » »	zl. stark »
11.	1 » »	+ 3 » » » » » »	+ 2 » »	nicht »
12.	1 » »			zl. stark »
13.	ohne Zusätze.			nicht »

Versuch 5.

Plasmon.

14 Reagensgläser enthalten je 10 c.c. durch Kochen hergestellte 5 % Plasmonlösung.
Gerinnungsferment: Chymosin oder Lab.

Reagensglas:				Nach 1 Stunde *Gerinnungsergebnis:*
1.	1 c.c. Lab	+ 1 c.c. 5 % neutr. Natr. citr. Lösung		nicht geronnen.
2.	1 » »	+ 2 » » » » » »		» »
3.	1 » »	+ 1 » » » » » »	+ 1 c.c. $CaCl_2$	schwach »
4.	1 » »	+ 2 » » » » » »	+ 1 » »	nicht »
5.	1 » »	+ 1 » » » » » »	+ 2 » »	fest »
6.	1 » »		+ 1 » »	» »
7.	1 » »	+ 1 c.c. 5 % neutr. Natr. tartar. Lösung		» »
8.	1 » »	+ 2 » » » » » »		» »
9.	2 » »	+ 3 » » » » » »		schwach »
10.	1 » »	+ 11 c.c. 5 % neutr. Natr. citr. Lösung	+ 1 » »	fest geronnen
11.	2 » »	+ 2 » » » » » »	+ 2 » »	» »
12.	1 » »			schwach »
13.	2 »			fest »
14.	ohne Zusätze.			nicht »

Am Ende dieser Mitteilungen angelangt, bin ich mir wohl bewusst, dass ich nichts Abgeschlossenes mit denselben biete, dazu ist die Zahl der Versuche eine viel zu geringe und mancher interessante Gesichtspunkt ist nicht einmal gestreift worden. Durch andere Pflichten daran gehindert, habe ich diese Arbeit nicht in dem Maasse fördern können, als es wünschenswert gewesen wäre. Es würde mich aber freuen, wenn diese Zeilen zu einer eingehenderen Prüfung der Wirkung der beiden in der Toxikologie bisher stiefmütterlich behandelten Säuren anregen würde. Ich gebe gern zu, dass die toxikologische Wissenschaft unvergleichlich wichtigere Probleme noch zu lösen hat, deshalb sollte aber den weniger wichtigen Fragen ein wenn auch bescheidener Platz nicht verweigert werden.

Als **Ergebnis** der vorliegenden Arbeit lässt sich Folgendes kurz anführen :

1) Für den Frosch, die Maus und das Kaninchen ist das neutrale citronensaure Natrium bei subkutaner und intravenöser Applikation ein stärker wirkendes Gift als das neutrale weinsaure Natrium. Dasselbe gilt von den beiden Säuren in freier Form dargereicht.

2) Als Folge der chronischen Citronensäurevergiftung treten bei einigen warmblütigen Tieren wohl reduzierende Substanzen, aber kein Zucker im Harn auf.

3) Als primäre Giftwirkung der Citronensäure gehen beim Frosch neben einander einher : eine erregende aufs Centralnervensystem und eine lähmende aufs Herz. Das Herz kann nicht als ultimum moriens bezeichnet werden.

4) Beide Säuren als solche sind für die Infusorien auch in stärkerer Verdünnung ein tötliches Gift; in neutralisierter Form dagegen sind sie 1-procentig und schwächer als indifferente Stoffe für diese Mikroorganismen zu betrachten.

5) Das neutrale citronensaure Natrium verhindert die Blutgerinnung und kann bei physiologischen Durchströmungsversuchen des Herzens vermutlich mit Vorteil verwendet werden. Das neutrale weinsaure Natrium besitzt nicht die genannte Wirkung und ist für die Blutgerinnung nahezu indifferent.

6) Die fermentative Kaseingerinnung wird in stärkerem Grade vom neutralen citronensauren Natrium, in geringerem vom neutralen weinsauren aufgehalten, bei reichlicherem Zusatz unmöglich gemacht, wofern der Kalkgehalt nicht genügend gross ist, um die hemmende Wirkung zu beseitigen bezw. sie gar nicht zustande kommen zu lassen.

7) Vergleichen wir jetzt unsere beiden Säuren mit der Oxalsäure, so ergiebt sich Folgendes :

Oxalsäure und Citronensäure bezw. deren neutrale Natriumsalze zeigen unter einander in pharmakologischer Hinsicht unzweifelhaft eine gewisse Aehnlichkeit. Diese Aehnlichkeit spricht sich aus

A) in der Wirkung auf das Centralnervensystem (erst Krämpfe, dann Lähmung);

B) in der Wirkung auf das Herz (Lähmung ohne vorhergehende Reizung);

c) in der Wirkung auf das Blut (Aufhebung der Gerinnbarkeit; Wiedereintritt derselben nach Kalkzusatz);

D) in der Wirkung auf die Kasein- und Plasmongerinnung (analog der beim Blut);

E) in Bezug auf die Entstehung einer reduzierenden Substanz im Stoffwechsel, die im Harn ausgeschieden wird.

Oxalsäure und Citronensäure unterscheiden sich hingegen

A) dadurch, dass erstere viel giftiger ist als letztere;

B) dadurch, dass bei letzterer in Blut, Niere, etc., fast niemals Krystalle auftreten, bei ersterer aber immer.

Die Weinsäure hat mit der Oxalsäure kaum irgend welche Aehnlichkeit und ist noch ungiftiger als die Citronensäure. Beide Säuren werden im Organismus leicht verbrannt, die Oxalsäure aber schwer.

Das Thema zu dieser Arbeit verdanke ich Herrn Prof. Dr R. KOBERT, unter dessen Leitung ich im Institute für Pharmakologie und Physiologische Chemie zu Rostock die Mehrzahl der Versuche ausführte.

Ergänzt und beendigt wurden die vorstehenden Versuche im Pharmakologischen Institute des Herrn Prof. TSCHIRWINSKY, dem ich für die Ueberlassung eines Arbeitsplatzes verbindlichst danke. Auch Herrn Privatdozenten Dr med. G. v. SWIRSKI, mit dessen Hilfe die Blutdruckversuche gemacht wurden, sage ich für seine Unterstützung meiner Arbeit meinen besten Dank.

Dorpat, Januar 1902.

AUS DEM K.K. EXPERIMENTAL PATHOLOGISCHEN INSTITUTE IN PRAG
DES HOFRATH PROFESSOR Dr A. SPINA.

Ueber die Einwirkung des Cholinchlorids auf den Blutkreislauf (1).

VON

M. Dr EMANUEL FORMÁNEK,
Docent für medicinische Chemie und Oberinspektor der k.k. Lebensmitteluntersuchungsanstalt der böhmischen Universität in Prag.

Im Anschlusse auf die früheren Abhandlungen « Ueber die Einwirkung von Ammoniumsalzen auf den Blutkreislauf und das muskulomotorische System », « Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Mono-, Di- und Trimethylaminchlorhydrates auf den Blutkreislauf mit Bezug auf die chemische Constitution dieser Verbindungen » und « Ueber die Einwirkung des Tetramethylammoniumchlorides auf den Blutkreislauf » soll in der vorliegenden Arbeit der Einfluss auf den Blutkreislauf einer mit den oben erwähnten Verbindungen nahe verwandten Verbindung nähmlich des Cholins geschildert werden.

Das Cholin ist seiner chemischen Zusammensetzung nach ein Trimethyloxaethylammoniumhydroxyd,

$$C_5H_{15}NO_2 = N \begin{array}{l} \equiv (CH_3)_3 \\ - C_2H_4OH \\ - OH \end{array}$$

welches auch unter den Synonymen Sinkalin oder Bilineurin bezeichnet wird. Das Cholin ist wie im Pflanzenreiche so auch im Thierreiche sehr verbreitet. Im ersteren kommt dasselbe in vielen Pilzarten vor, zum B. im

(1) Vorgelegt der böhm. Kaiser Franz Josef Akademie der Wissenschaften.

Fliegenschwamme (Agaricus muscarius L.), im Boletus en ridus und soll das Cholin mit dem Amanitin LETELLIER's identisch sein. Ferner wurde das Cholin in kleiner Menge in Lupinen- und Kürbiskeimlingen, im Baumwollensamen, im Samen von Trigonella foenumgraecum, im Hopfen, im indischen Hanf, nachgewiesen. Das Rhodansinapin (des weissen Senfes) zerfällt beim Kochen mit Barytwasser in Sinapinsäure Rhodanbaryum und Cholin (Sinkalin Babo's).

Im Thierreiche kommt das Cholin in der Galle, Hirn und Eidotter und Heringslake wo dasselbe als Abspaltungsproduct von Lecithin auftrit.

Das Cholin ist besonders dadurch interessant geworden, dass es von BRIEGER unter die sogenannten Ptomaine eingereiht wurde, und zwar wurde dasselbe im ersten Stadium der Fäulniss nachgewiesen (in Leichen 24—48 Stunden nach dem Tode), im späteren Stadium (7 Tage nach dem Tode) fand sich dasselbe nicht mehr vor. Auch hier muss man das Cholin als Zersetzungsproduct des Lecithins ansehen.

Synthetisch wurde das Cholin von WURTZ aus Aethylenoxyd und einer concentrierten wässerigen Lösung von Trimethylamin dargestellt. Das Cholin ist eine stark alkalisch reagirende, syrupöse Flüssigkeit, welche beim Erwärmen in Glykol und Trimethylamin zerfällt. Mit Säuren bildet es krystallisierende zerfliessende Salze.

Die Wirkung des Cholins wurde im Jahre 1870 von GAEHTGENS(1) untersucht, wobei eine Analogie mit Muscarinwirkung konstatiert worden ist, hauptsächlich im Bezug auf die Salivation, Pupillenverängerung und den diastolischen Herzstillstand bei Fröschen.

Im Jahre 1885, wurde die Wirkung des Cholins von BÖHM(2) einer weiteren Untersuchung unterzogen.

In seine Wirkung auf den Blutdruck gleicht nach BÖHM das Cholin den Ammoniaksalzen.

Bei Fröschen bewirkt dasselbe in Gaben von 0,025, 0,05 und 0,1 gr. in ziemlich kurzer zeit (10 Min. — 1 Stunde) eine allgemeine Paralyse.

Eigenthümlich ist seine Wirkung auf die Respirationsthätigkeit. Die Athmung sistirt vorübergehend nämlich nach einer subcutanen Cholininjection, lange bevor die allgemeine Paralyse aufgetreten ist, sodann treten krampfhafte, dyspnoetische Athmungsbewegungen auf, und das auch dann, wenn bereits die allgemeine Lähmung sich geltend gemacht

(1) Dorpater medicin. Zeitschrift, Bd. I, 1870.

(2) R. BÖHM : *Zur Kenntniss der Hutpilze in chemischer und toxikologischer Beziehung; Ueber das Vorkommen und die Wirkungen des Cholins und die Wirkungen der künstlichen Muscarine.* Arch. f. exp. Path. und Pharm., XIX, 61 und 87.

hat. Auf der Höhe der Wirkung hört auch dieses reflektorische krampfhafte Athmen auf.

Die Reaktion des N. ischiadicus auf den elektrischen Strom ist herabgesetzt, in vielen Fällen vollständig aufgehoben, was nach Böhm durch eine Alteration des peripherischen Nervmuskelapparates ihren Grund hat (Analogie der Curarewirkung).

Als charakteristisch wird von Böhm auch eine sehr starke Pupillenverengerung angeführt.

Einen diastolischen Herzstillstand konnte Böhm nicht beobachten und es besteht in dieser Hinsicht demnach keine Analogie in den Wirkungen des Cholins und Muscarins. Durch weitere Versuche wurde festgestellt, dass Kaninchen weit weniger gegen Cholin empfindlich sind als Katzen (0,5 gr. tödtete eine Katze in 5 min.).

Die Cholinvergiftung führt entweder rasch zum Tode oder zur völligen Erholung der Thiere, woraus man schliessen kann, dass das Cholin entweder rasch ausgeschieden oder rasch im Organismus zerlegt wird.

Was die motorische Paralyse anbelangt, so ist dieselbe nach Böhm peripheren Ursprunges und auch der Respirationsstillstand beruht nicht, wie Gaehtgens annimmt, auf einer Lähmung des Respirationscentrums sondern auf einer Lähmung der peripheren Innervation des Zwerchfells, da sich die Lähmung ähnlich, wie bei der Curarewirkung, auch bei Cholin von den hinteren Extremitäten hinauf bis auf das Zwerchfell ausdehnt, wobei keine Dyspnœ wahrzunehmen ist.

In meinen Versuchen wurde das Cholin in der Form eines Chlorides benützt, und um mich von der Reinheit desselben zu überzeugen, habe ich die Gold- und Platinverbindungen dargestellt und analysirt u. z.

0,2072 des Golddoppelsalzes gaben 0,0918 Gold = 44,31 %.

Berechnet nach der Formel $C_5H_{14}NOCl + AuCl_3$: Gold 44,43 %.

Gefunden : 44,31 %.

0,3195 des Platindoppelsalzes gaben 0,1022 Platin = 31,99 %.

Berechnet nach der Formel $(C_5H_{14}NOCl)_2 + PtCl_4$: Platin 31,98 %.

Gefunden : Platin 31,99 %.

Das Cholinchlorid wurde in diesen Versuch in einer 4 % Lösung curarisirten Hunden intravenös applicirt.

Versuch I.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 4 %iger Cholinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	21		176		
Injection von 1 c.c. .	23 dann 11 hohe Wellen	Beschleunigung um 9 % Verlangsamung um 48 %	162 dann 252	Abfall um 8 % Anstieg um 43 %	der Abfall dauerte etwa 5 Sekunden. der Anstieg dauerte länger.
Vor der Injection . .	18		180		
Injection von 1 c.c. .	19 dann 16 hohe Wellen	Beschleunigung um 5 % Verlangsamung um 11 %	154 dann 232	Abfall um 15 % Anstieg um 28 %	der Abfall dauerte etwa 5 Secunden. der Anstieg war von längerer Dauer.
Duchtrennung der Vagi					
Vor der Injection . .	21		164		
Injection von 1 c.c. .	22 dann 22 höhere Wellen	Beschleunigung um 5 %	144 dann 210	Abfall um 12 % Anstieg um 28 %	der Abfall dauerte 5 Secunden.
Atropininjection . .					
Vor der Injection . .	24		150		
Injection von 1 c.c. .	32	Beschleunigung um 33 %	190	Anstieg um 26 %	der Anstieg war von langer Dauer.
Vor der Injection . .	26		184		
Injection von 2 c.c. .	35	Beschleunigung um 35 %	204	Anstieg um 12 %	

Die intravenöse Injection der Lösung des Cholinchlorids bewirkt demgemäss einen Abfall des Blutdruckes unter gleichzeitiger Pulsbeschleunigung, hierauf einen Anstieg des Blutdruckes über die anfängliche Höhe hinaus mit Verlangsamung der Herzarbeit, wobei die Pulswellen an Höhe beträchtlich zunehmen. Schon die zweite Injection wirkt schwächer als die erste. Nach der Vagotomie bleibt die Retardation des Pulses aus, so auch nach der hierauf folgenden Atropinisirung des Thieres.

Im Gefolge wiederholter Injectionen wird die Depression des Blutdruckes immer geringer, der Anstieg nach derselben ist aber noch nach der 5. Injection zu constatiren, aber auch er wird mit der Wiederholung der Injectionen geringer.

Da die Wirkung der späteren Injectionen schwächer ausfällt, ist bei der Beurtheilung von negativen Befunden nach wiederholten Injectionen Vorsicht geboten.

Ich habe darum auch Versuche ausgeführt, bei welchen die Vagi gleich zu Beginn des Versuches durchtrennt worden sind. Es zeigte sich nun, wie aus dem folgenden Versuche zu ersehen ist, dass die Pulsretar-

dation zur Zeit des angestiegenen Blutdruckes nicht eintritt. Eine Senkung des Blutdruckes trat auch nicht ein. Ich will schon jetzt bemerken, dass diese Erscheinung mit dem Ausbleiben der Pulsretardation in keinem Zusammenhange steht.

Versuch II.

Hund. Injection von je 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Durchtrennung der Vagi.* Injection von 4 %-iger Cholinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der injection . .	20		46		
Injection von 4 c.c. .	21	Beschleunigung um 5 %	152	Anstieg um 230 %	
Vor der injection . .	16		46		
Injection von 5 c.c. .	18	Beschleunigung um 12 %	70	Anstieg um 52 %	

Um über die Ursache der Aenderungen des Blutdruckes Auskunft zu erhalten, wurden die Injectionen an Thieren, denen die Medulla oblongata zuvor vom Halsmarke abgetrennt worden war, wiederholt.

Wie das Protocoll Nr III lehrt, trat nach der ersten Injection eine Depression des Blutdruckes mit dem ihr folgenden Anstieg über die Ausgangshöhe bei gleichzeitiger Pulsretardation ein. Nach der zweiten Injection kam die Depression nicht mehr zur Beobachtung. Der Blutdruck stieg an, die Herzarbeit wurde aber bei gleichzeitigem Auftreten hoher Wellen retardirt.

Versuch III.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Abtrennung des verlängerten Markes.* Injection von 4 %iger Cholinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	31		166		
Injection von 1 c.c. .	21	Verlangsamung um 32 %	162	Abfall um 2 %	der Abfall dauerte 3 Secunden.
	dann 19 höhere Wellen	Verlangsamung um 39 %	dann 220	Anstieg um 32 %	der Anstieg war ein länger dauernder.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	25		68		
Injection von 2 c.c. .	9 sehr hohe Wellen	Verlangsamung um 64 %	170	Anstieg um 150 %	
Vor der Injection . .	18		42		
Injection von 2 c.c. .	15	Verlangsamung um 16 %	66	Anstieg um 57 %	

Es führen aber die an Thieren mit abgetrennter Oblongata ausgeführten Versuche nicht immer zu demselben Resultate. Der nächste Versuch (IV) lehrt, dass die Depression des Blutdruckes sich nicht immer einzustellen braucht sondern der Blutdruck erhebt sich. Desgleichen tritt die im Versuche III beobachtete Pulsretardation nicht immer ein, es kann sich auch eine Pulsacceleration an Stelle der Retardation geltend machen. Es würde nahe liegen, die Retardation im Versuche III durch das Intactbleiben der Vaguscentra zu erklären, da die Pulsretardation durch die früher mitgetheilten und die noch mitzutheilenden Versuche als das Ergebniss einer centralen Vagusreizung erwiesen ist.

Man könnte ferner sich der Vermuthung hingeben, dass die Retardation in dem mitzutheilenden Versuche IV darum nicht eingetreten ist, weil die injicirte Dosis zu gering war, um auf den peripheren Vagusapparat einzuwirken. Ich habe darum einem vagotomirten Thiere eine viel grössere Menge von Cholin injicirt und trotzdem stellten sich die Vaguscurven nicht ein. Es ist dem gemäss zu folgern, dass die Pulsretardation im Versuche III einer centralen Vagusreizung ihren Ursprung verdankt, und dass dieselbe im Versuche IV darum nicht in Erscheinung getreten ist, weil das Vaguscentrum bei der Abtrennung der Oblongata ausser Function gesetzt worden ist.

Versuch IV.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Abtrennung des verlängerten Markes.* Injection von 4 %-iger Cholinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	26		180		
Injection von 2 c.c. .	35	Beschleunigung um 35 %	240	Anstieg um 33 %	

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Atropininjection					
Vor der Injection . .	19		68		
Injection von 2 c.c. .	27	Beschleunigung um 42 %	146	Anstieg um 115 %	

Der Versuch III lehrte, dass die Depression des Blutdruckes und der ihr folgende Anstieg desselben über die Norm trotz der Durchtrennung des verlängerten Markes durch die Cholininjection hervorgerufen werden kann. In dem nun folgenden Experimente (V) wurde dem Thiere nach der Methode Spina's das verlängerte Mark und das ganze übrige Rückenmark ausgebohrt.

Es zeigte sich nun, wie das Versuchsprotocoll lehrt, dass dessen ungeachtet die Depression und der Anstieg des Blutdruckes sich eingestellt hat.

Damit erscheint es dargethan, dass beide Erscheinungen nicht centralen Ursprungs sein können. Auch in diesem Versuche bleibt die Depression nach den späteren Injectionen aus.

Eine Retardation des Pulses trat nicht ein, denn die Vaguscentra waren eliminirt und, wie schon oben angedeutet wurde, vermag das Cholin die Vagusenden im Herzen nicht zu erregen.

Versuch V.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Ausbohrung des ganzen Rückenmarkes.* Injection von 4 %-iger Cholinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	18		128		
Injection von 1 c.c. .	18	keine	92	Abfall um 28 %	der Abfall dauerte etwa 10 Secunden.
	dann 18	keine	dann 174	Anstieg um 35 %	
Vor der Injection . .	17		136		
Injection von 1 c.c. .	17	keine	106	Abfall um 22 %	der Abfall dauerte etwa 10 Secunden.
	dann 17	keine	dann 170	Anstieg um 25 %	
Atropininjection.					
Vor der Injection . .	14 niedrigere Well.		84		
Injection von 2 c.c. .	16	Beschleunigung um 14 %	96	Anstieg um 14 %	

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Infusion von 225 c.c. physiologischer Kochsalzlösung.					
Vor der Injection . .	16		130		
Injection von 2 c.c. .	19	Beschleunigung um 18 %	160	Anstieg um 23 %	

Der Versuche V lehrt somit, dass *die Erhebung des Blutdruckes über die Ausgangshöhe durch Einwirkung auf die peripheren vasoconstrictorischen Vorrichtungen bedingt ist* und aus dem Umstande, dass dieselbe jener beim intacten Rückenmarke nicht um Vieles zurücksteht, folgt des Weiteren, dass das Cholin vorzugsweise die peripheren Apparate erregt.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die Gefässcontraction, welche den Anlass zu jener Druckerhebung abgibt, im Splanchnicusgebiete oder auch ausserhalb desselben ablauft.

Zur Entscheidung dessen habe ich das Splanchnicusgebiet nach der Methode SPINA's eliminirt. Wie der Versuch VI zeigt, wurde der Anstieg des Blutdruckes dadurch nicht verhindert. Es ist somit nicht das Splanchnicusgebiet allein, dessen Gefässe durch das Cholin zur Contraction gebracht werden.

Versuch VI.

Hund. Injection von je 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation. Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Eventration.* Injection von 4 % Cholinchloridlösung in die Jugularvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	11 arythmie		68		
Injection von 1 c.c. .	25	Beschleunigung um 13 %	86	Anstieg um 27 %	
Vor der Injection . .	20		68		
Injection von 1 c.c. .	26	Beschleunigung um 4 %	87	Anstieg um 27 %	

Im nächstfolgenden Versuche VII wurde die Wirkung von Cholininjectionen nach Entfernung der Ganglia stellata näher untersucht.

Aus den bis jetzt mitgetheilten Versuchen folgt, dass die Acceleration des Pulses zumeist an die Depression des Blutdruckes geknüpft ist. Wenn aber der Abfall des Blutdruckes ausbleibt, ein Erreigniss, das dem früher

Mitgetheilten zu folge nicht selten ist, dann kann die Beschleunigung der Herzthätigkeit während des Ansteigens der Blutdruckscurve sich geltend machen.

Aus den mitgetheilten Protocollen folgt des Weiteren, dass die Pulsbeschleunigung nach Durchtrennung der Medulla oblongata oder Zerstörung des ganzen Rückenmarkes zu beobachten ist. Schon diese Erfahrungen rücken die Schlussfolgerung nahe, dass die Acceleration nicht centralen Ursprungs ist. Im Einklange hiermit steht auch das Ergebniss der Cholininjection nach Entfermung der Ganglia stellata (VII). Es rief die erste Cholininjection, trotzdem die Nervi accelerantes cordis durchschnitten waren, eine auffallende Beschleunigung der Herzthätigkeit hervor (54 °/₀). Die Nervi accelerantes können es somit nicht sein, welche die durch Cholininjection bewirkte Pulsacceleration hervorrufen. Die Acceleration muss demnach ihren Grund im Herzen selbst haben.

Dass der Puls — zur Zeit des Anstieges des Blutdruckes — im Versuche VII retardirt war, ist leicht begreiflich, denn die Vaguscentra waren ja bei der ersten Injection intact. Nach der Atropinisirung rief hingegen die Cholininjection nur eine Pulsbeschleunigung hervor.

Der Blutdruck zeigte in diesem Versuche das schon beschriebene Verhalten : unmittelbar nach der Injektion sank derselbe und erhob sich dann über die Ausgangshöhe. Die letzte Injection bewirkte nur den Anstieg desselben.

Versuch VII.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Beiderseitige Exstirpation des Ganglium stellatum.* Injection von 4 °/₀-iger Cholinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in °/₀	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in °/₀	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	11		160		
Injection von 1 c.c. .	17 dann	Beschleunigung um 54 °/₀	136	Anfall um 15 °/₀	Dauer des Abfalles etwa 3 Secunden.
	7 enorm hohe Wellen	Verlangsamung um 36 °/₀	252	Anstieg um 57 °/₀	
Atropininjection . .					
Vor der Injection . .	19		166		
Injection von 2 c.c. .	26	Beschleunigung um 37 °/₀	206	Anstieg um 24 °/₀	

Ueber die nähere Ursache der Depression des Blutdruckes nach den Cholininjectionen vermag ich keine bestimmten Angaben zu machen.

Durch die mitgetheilten Versuche wurde klar gelegt, dass dieselbe nach Durchtrennung der Medulla oblongata (III) und nach Zerstörung dieser sowie des ganzen Rückenmarkes (V) noch immer durch das Cholin hervorgerufen wird. Es kann demnach für erwiesen angesehen werden, dass die in der Oblongata und im übrigen Rückenmarke gelegenen Nervencentra dieselbe nicht bedingen, dass sie vielmehr peripheren Ursprunges ist. Ob aber die Cholininjectionen durch Einwirkung auf periphere vasomotorische Vorrichtungen oder auf das Herz selbst jenen Abfall des Blutdruckes bewerkstelligen, muss ich unentschieden lassen. Es hat sich ja gezeigt, dass die Depression zu den schwankenden, nicht immer eintretenden Erscheinungen gehört, und angesichts dieses Umstandes wird das Studium derselben bedeutend erschwert. Nur in hypothetischer Weise möchte ich annehmen, dass das Cholin durch directe schädigende Einwirkung auf den Herzmuskel oder die intracardialen Centren die Herzthätigkeit schwächt und dadurch den Blutdruck erniedrigt, und zwar einerseits aus dem Grunde, weil die nach der Cholininjection eintretende Acceleration des Pulses darthut, dass das Herz von dem Cholin direct beeinflusst wird, und andererseits aus dem Grunde, weil das Cholin in chemischer Beziehung den Ammoniumsalzen nahe steht, von denen ich dargethan habe, dass die von ihnen bewirkte Depression des Blutdruckes durch eine das Herz direct schädigende Einwirkung hervorgerufen wird.

Ein Rückblick auf die von dem intravenös injicirten Cholin bedingten Veränderungen des Kreislaufes und der Herzthätigkeit lehrt demnach, dass bei voller Entfaltung der Cholinwirkung der Blutdruck unter Beschleunigung des Pulses fällt und hierauf steigt, wobei der Puls retardirt wird. Die Depression des Blutdruckes ist wahrscheinlich, die Pulsbeschleunigung sicher durch eine das Herz direct beeinflussende Wirkung des Cholins bedingt. Die Retardation des Pulses aber wird Reizung der Vaguscentra und die Drucksteigerung durch Erregung von peripheren vasoconstrictorischen Vorrichtungen im Splanchnicusgebiete und ausserhalb desselben hervorgerufen.

Dem hochgeehrten Herrn Hofrath Professor A. SPINA statte ich hier für die allseitige Unterstützung bei dieser Arbeit meinen aufrichtigsten Dank ab.

Prag, Februar 1902.

Aus dem pharmakologischen Institut München
(Dir. Prof. v. Tappeiner).

Ueber die Wirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen bei Hühnern.

von

Dr Julius VOGEL.

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf Untersuchungen über die Wirkungsweise des Phosphor, die von Fränkel und Röhmann(1) sowie von Taussig veröffentlicht worden sind. Die zuerst genannten Forscher richteten ihr Augenmerk hauptsächlich auf die bei der Phosphorvergiftung auftretenden Stoffwechselveränderungen. Sie fanden bei Hühnern einen gesteigerten Zerfall des stickstoffhaltigen Gewebes und vermehrte Harnsäureausscheidung, ferner auch eine Abnahme der roten Blutkörperchen in dem aus dem Kamm der Tiere entnommenen Blut. Diese Einwirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen wurde dann später von Taussig (2) einem eingehenden Studium unterzogen. Derselbe ging zunächst von der klinischen Beobachtung am Menschen aus, und fand, dass der Phosphor in toxischen Dosen eine transitorische Vermehrung der roten Blutkörperchen ohne gleichzeitige Steigerung des Hämoglobingehalts und eine wesentliche Verminderung der Leucocyten bewirke. Bei Kaninchen konnte er keine Einwirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen oder den Hb-gehalt konstatieren, wohl aber deutliche Steigerung der Leucocytenzahl; dagegen fand er bei Hühnern neben bedeutender Leucocytose eine enorme Zerstörung der roten Blutkörperchen. Taussig

(1) Fränkel und Röhmann : Zeitschrift f. physiol. Chemie, IV, p. 439.

(2) Taussig : *Ueber Blutbefunde bei akuter Phosphorvergiftung*. Arch. f. exper. Path., Bd. 30, S. 161.

hat nur zwei Versuche an Hühnern angestellt und gab beide Male den Phosphor in Oel gelöst, subcutan. Die Wirkung des in dieser Weise dem Körper einverleibten Giftes war eine ausserordentlich stürmische und hatte den baldigen Tod der Tiere zur Folge.

Da wir eine längere Beobachtungsdauer erzielen wollten, so schien es nicht ratsam, in der gleichen Weise vorzugehen, und wir gaben daher den Phosphor stets in Form von Pillen. War auf diese Weise auch eine gewisse Möglichkeit der genaueren Dosirung gegeben, so müssen wir doch hervorheben, dass eine absolute Genauigkeit einerseits durch das ausserordentlich schwierige Arbeiten mit diesem Körper andererseits auch wegen der sehr schnell eintretenden chemischen Veränderungen, denen er unterworfen ist, nahezu ausgeschlossen erscheint. Die Pillen, obwohl stets aus der gleichen Quelle bezogen und gleich dosirt, waren fast immer in ihrer Wirkung verschieden und zeigten namentlich auch nach ganz kurzer Aufbewahrungszeit schon erhebliche Anzeichen der Veränderung.

Die von uns im Allgemeinen angewandte Dosis war 0,0005 gr. Phosphor und zwar fütterten wir die Tiere damit im Anfang des Versuchs alle 2 Tage, später täglich. Dem Versuch voraus ging stets eine mehrtägige Beobachtungsdauer, während welcher vor allem die normale Blutkörperchenzahl und der Hb-gehalt festgestellt wurde. Ferner wurden in einer Reihe von Fällen die Faeces auf Gallenfarbstoffe untersucht. Der Kot wurde mit Wasser und etwas Natronlauge unter gelindem Erwärmen ausgelaugt und der Extrakt nach der Methode von HUPPERT weiter behandelt. Des weiteren wurden nach der Angabe von NAUNYN und MINKOWSKY (1) Abkochungen mit Alkohol vorgenommen.

Während die genannten Autoren bei normalen Gänsen stets Gallenfarbstoffe in den Excrementen fanden, ist uns bei gesunden Hühnern dieser Nachweis niemals gelungen.

Gehen wir nun zur Besprechung unserer Fütterungsversuche mit Phosphor über, so ist zunächst zu bemerken dass das äussere Verhalten der Tiere kaum eine Veränderung zeigt. Sehr auffallend ist dagegen eine schon von FRÄNKEL und RÖHMANN beobachtete Erscheinung, nämlich das Blasswerden des Kammes. Die Nahrungsaufnahme litt zuweilen in den ersten Tagen der Fütterung, stieg aber immer sehr schnell wieder zur Norm an. Die Schwankungen des Körpergewichts waren ebenfalls gering und niemals derartige, dass man sie auf Kosten der Giftwirkung hätte

(1) NAUNYN und MINKOWSKY : *Ueber den Icterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben.* Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 21, S. 1.

setzen müssen, vielmehr hielten sich dieselben in so mässigen Grenzen, dass sie mit grösserer Wahrscheinlichkeit auf kleine Unterschiede in der täglichen Nahrungsaufnahme und Kotausscheidung bezogen werden konnten.

Das äusserlich allein bemerkbare Vergiftungssymptom, ist, wie schon erwähnt, das beinahe weisse, wachsartige Aussehen des Kammes. Entnimmt man jetzt aus diesem Organ Blut zur Bestimmung der Blutkörperchenmenge, so findet man, dass eine enorme Abnahme derselben stattgefunden hat. Diese Erscheinung tritt am 4.-5. Tage nach Beginn der Fütterung auf, und zwar mit absoluter Sicherheit. Wir hatten in keinem Falle ein Ausbleiben dieses Symptoms zu verzeichnen. Um ein Bild von der ganz kolossalen Ausdehnung dieser Veränderung zu geben, führen wir schon an dieser Stelle die Durchschnittzahlen an, die wir aus zahlreichen Zählungen gewonnen haben. Wir fanden im Mittel bei normalen Hühnern im Cubikmillimeter 3525000 rote Blutkörperchen, sobald der grösste Tiefstand erreicht war, nur 1796000, also ungefähr die Hälfte der Normalzahl. Auch ihre Gestalt hat in diesem Stadium der Vergiftung manigfache Veränderungen erfahren. Man findet die verschiedenartigsten Formen : Stechapfelform, Biskuitform, Individuen mit seitlichen Ausläufern, die man für Pseudopodien halten könnte, und endlich schollige Detritusmassen, die nach ihrem Charakter von roten Blutkörperchen herstammen müssen. Wir haben also einen Befund, der auf massenhaften Untergang roter Blutkörperchen hindeutet.

Es bleibt weiter ein interessanter Befund zu erwähnen, auf den wir durch Herrn Geheimrat von Kupffer aufmerksam gemacht wurden, der die, nebenbei bemerkt in mässigem Grade verfetteten Lebern einiger, zum Zweck der später zu erwähnenden Blutmengenbestimmungen getödteten Versuchstiere mikroskopisch untersuchte. Es fanden sich in seinen Präparaten, sowie auch in den unsern, in den Leberkapillaren und auch in der Milz, zahlreiche grosse Zellen, die teils mit ziemlich gut erhaltenen roten Blutkörperchen, teils mit scholligen Zerfallsprodukten derselben angefüllt erschienen. Herr Geheimrat von Kupffer glaubt, dass in diesen Gebilden die Zerstörung der roten Blutzellen vor sich gehe und bezeichnet sie als Fresszellen. Es erscheint uns jedoch der Einwurf nicht ausgeschlossen, dass es sich nur um untereinander verbackene Zerfallsprodukte roter Blutkörperchen handelt, die Zellformen vortäuschen. Offenbar haben wir es hier mit ähnlichen Gebilden zu thun, wie sie Naunyn und Minkowsky in ihrer oben erwähnten Arbeit nach Arsen-Wasserstoffvergiftung beschrieben haben. Ausser in der Leber fanden wir dieselben auch

sehr zahlreich in der Milz und glauben sie in einem Falle in frischem Blut, das dem lebenden Tiere zum Behufe der Zählung entnommen war, nachgewiesen zu haben. Herr Geheimrat VON KUPFFER, der das betreffende Präparat nachprüfte, bestätigte uns den Befund.

Parallel mit den soeben beschriebenen Veränderungen geht eine Abnahme des Hb-Gehalts, die genau in den gleichen Grenzen sich hält wie jene. Hatten wir beim normalen Tiere denselben auf 64 % (Hb-Gehalt des Säugetierblutes = 100 gesetzt) im Durchschnitt bestimmt, so betrug er auf der Höhe der Vergiftung nur 34 %. Eine Zeitdauer von 4 bis 5 Tagen, die erforderlich ist um das Maximum der Phosphorwirkung zu erzielen, ist gewiss im Vergleich zur Wirkungsweise anderer Blutgifte eine ziemlich lange, doch sind deutliche Veränderungen des Blutes auch schon am zweiten Tage nach Beginn der Fütterung nachzuweisen.

Was die technische Ausführung der Zählungen betrifft, so bedienten wir uns der Zählkammer von THOMA-ZEISS. Als Verdünnungsflüssigkeit diente HAYEM'sche Lösung (Natr. chlorat. 1,0, Natr. sulfur. 5,0, Sublimat 0,5, Aq. dest. 200,0). Wir zählten stets 80 Quadrate ab, und glauben bei der grossen Zahl von Zählungen, über die wir verfügen, — bei normalen Hühnern etwa 100, bei mit Phosphor vergifteten ca 70 — die Fehler auf ein Minimum beschränkt zu haben. Lange Zeit hindurch haben wir uns bemüht, auch die Zahl der Leucocyten festzustellen, allein, wir fanden Schwierigkeiten, die uns verhinderten, Resultate zu erzielen, die auf Genauigkeit auch nur einigermassen Anspruch erheben konnten.

Es finden sich im normalen Hühnerblut in grosser Anzahl Elemente, die weder als rote, noch als weisse Blutkörperchen aufgefasst werden können, obwohl sie von den letzteren sich häufig nur durch ihre Grösse unterscheiden. Mag es sich nun hier um Hämatoblasten handeln, — wie TAUSSIG anzunehmen geneigt ist — oder nicht, so wird jedenfalls durch ihr Vorhandensein, das Zählresultat in bedenklicher Weise getrübt, da man stets in Verlegenheit ist, welche Elemente als weisse Blutkörperchen aufzufassen sind, und welche nicht. Noch verwickelter gestalten sich diese Verhältnisse beim vergifteten Tiere durch das Hinzukommen der Untergangsformen der roten Blutkörperchen; da wir es bei Hühnern mit kernhaltigen Erythrocyten zu thun haben, so ist auch das sonst gebräuchliche Hilfsmittel, — die Behandlung mit Essigsäure — ausgeschlossen, weil dadurch die Kerne hervortreten und das mikroskopische Bild noch mehr verwirren. Auch der Ratschlag TAUSSIG's, der Zählflüssigkeit etwas Methylviolett zuzusetzen, wodurch sich nur die Leucocyten färben sollen, vermochte uns über diese Schwierigkeiten nicht hinweg zu helfen, sodass

wir endlich unsere fruchtlosen Bemühungen aufgaben und uns mit den Zählungen der roten Blutkörperchen begnügten. Das Blut für die Zählungen wurde im Allgemeinen aus dem Kamme der Tiere entnommen, doch verwendeten wir in einigen Kontrollversuchen auch Blut aus einer grossen Flügelvene. Das Resultat war, — von geringen Differenzen, die innerhalb der Grenzen der Versuchsfehler liegen, abgesehen — stets das gleiche.

Genau in derselben Weise verfuhren wir bei der Bestimmung des Hämoglobingehalts, wobei wir uns des Instrumentes von GOWER bedienten. Um den Leser nicht zu ermüden, verzichten wir darauf, an dieser Stelle die einzelnen aus unseren Versuchen gewonnenen Zahlen anzuführen und verweisen hinsichtlich derselben auf die auf S. 197 angefügte Tabelle.

Wenden wir uns nach dieser Abschweifung über technische Einzelheiten wieder den Befunden am Tier zu, so ist noch bemerkenswert das Auftreten reichlicher Mengen von Gallenfarbstoffen in den Excrementen. Die für gewöhnlich gelblich braune Farbe derselben, verwandelt sich gleichzeitig mit dem Auftreten der ersten Veränderungen im Blut in ein dunkles Grün, und nach der Methode von HUPPERT oder NAUNYN und MINKOWSKY (s. v.) gelingt es leicht, reichliche Mengen von Biliverdin darzustellen. In keinem Falle gelang der Nachweiss von Hämoglobin in den Faeces und ebensowenig fanden wir diesen Körper im Serum von Tieren, die auf der Höhe der Vergiftung getödtet worden waren, wenn das Blut unmittelbar nach der Tötung centrifugiert wurde. Wir befinden uns hier in einem Gegensatz zu TAUSSIG, und glauben, dass dieser seinen gegenteiligen Befund nur deswegen erhalten hat, weil er vom Tode des Tieres bis zur Untersuchung des Blutes geraume Zeit verstreichen liess.

Eine Steigerung der beschriebenen Erscheinungen war bei weiterer Verfütterung von Phosphor in der gleichen Dosis nicht zu erzielen, und eine tötliche Vergiftung sollte möglichst vermieden werden, auch interessirte uns die Frage, ob eine restitutio in integrum nach dem Eintreten so schwerwiegender Veränderungen möglich sei oder ob auch nach dem Aufhören der Phosphorwirkung die Tiere den Folgen ihrer kolossalen Anaemie erliegen würden.

Auf Grund dieser Erwägungen wurde nun die Verfütterung von Phosphor ausgesetzt und es ergab sich das höchst merkwürdige Resultat, dass in der kurzen Zeit von 4, längstens aber 7 Tagen die Zahl der roten Blutkörperchen sowohl als auch der Haemoglobingehalt zur Norm zurückkehrte. Die Ausscheidung von Gallenfarbstoffen dauerte nach eingetretener Erholung noch etwa 3 bis 4 Tage fort, und mag wohl als ein

Beweis aufgefasst werden, dass die Folgen der Giftwirkung in der angegebenen Zeit doch nicht völlig überwunden waren.

Berücksichtigt man die ausserordentlich wichtige Rolle, welche die roten Blutkörperchen als Träger des Haemoglobins bei den Oxydationsvorgängen im Körper spielen, so ist es vielleicht gestattet, die Herabsetzung der Blutkörperchenzahl auf die Hälfte einem Verlust der halben Blutmenge annähernd gleichzusetzen. Von diesem Standpunkt aus betrachtet, gewinnt die Thatsache der ausserordentlich raschen Regeneration umsomehr an Bedeutung als die bei Menschen und Säugetieren erforderliche Erholungszeit nach einem Blutverlust, der noch nicht einmal der halben Blutmenge entspricht, auf 3 bis 4 Wochen durchschnittlich angegeben wird. Wir müssen also wohl annehmen, dass sich bei den Hühnern oder Vögeln überhaupt die Thätigkeit der Blut bildenden Organe in einer regeren, vielleicht auch anderen Weise vollzieht als bei den Säugetieren und dass wir es hier mit Untersuchungsobjekten zu thun haben, die es möglicher Weise gestatten, der Frage der Blutbildung erfolgreich näher zu treten.

Wir lassen an dieser Stelle einige Versuche folgen, die die oben beschriebenen Thatsachen in besonders deutlicher Weise hervortreten lassen.

Versuch I.

Ein Hahn von 1030 gr. Gewicht erhält am 11. II. und am 13. II. je 0,0005 gr. Phosphor. Die normale Blutkörperchenzahl war im Mittel auf 3465000, der Hb-gehalt auf 64 % bestimmt worden. Am 13. II. ist die rote Farbe des Kammes bereits deutlich abgeblasst, die Exkremente sind dunkelgrün, weisen reichliche Mengen von Gallenfarbstoffen auf, Zahl der Erythrocyten 2315000.

14. II. Der Kamm ist fast weiss, wachsfarben, Erythrocyten 1410000, Hb-gehalt 29 %, Aussetzen der Fütterung mit Phosphor.

17. II. Zahl der roten Blutkörperchen 3005000, Hb-gehalt 56 %. Die Norm ist also nach einer Erholungszeit von 3 Tagen nahezu wieder erreicht, das Körpergewicht ist während der Dauer des Versuchs nicht unter 980 gr. gesunken.

Versuch II.

Ein gelbes Huhn von 1250 gr. Gewicht erhält am 17. II. und 18. II. je 0,001 gr. Phosphor. Normale Blutkörperchenmenge 3505000. Hb-gehalt 63 %.

18. II. Rote Blutkörperchen 2070000, Hb-gehalt 32 %, im Kot grosse Mengen von Gallenfarbstoffen.

20. II. Zahl der Erythrocyten 1405000, Hb-gehalt 26 %, Fütterung mit Phosphor ausgesetzt.

22. II. Blutkörperchen 2175000, Hb-gehalt 40 %, Ausscheidung von Gallenfarbstoffen unverändert.

26. II. Erythrocyten 3480000, Hb-gehalt 60 o/o, im Kot noch deutlich Gallenfarbstoffe; geringstes Körpergewicht während der Versuchsdauer, 1175 gr.

Versuch III.

Ein schwarzes Huhn von 1150 gr. Gewicht erhält am 2. III. 0,005 gr. Phosphor, am 3. III. 0,001 gr. Normalzahl der Blutkörperchen im Mittel 3605000, Hb-gehalt 66 o/o.

4. III. Auftreten von Gallenfarbstoffen in grosser Menge, Blutkörperchenzahl 2335000, Hb-gehalt 35 o/o.

5. III. Blutkörperchenzahl 1805000, Hb-gehalt 32 o/o, Befund im Kot unverändert, Aussetzen der Fütterung.

9. III. Erythrocyten 3440000, Hb-gehalt 62 o/o; in den Faeces nur noch Spuren von Gallenfarbstoffen.

Dass die in diesem Versuch angewandte, abnorm hohe Dosis Phosphor keine akute Vergiftung mit tötlichem Ausgang zur Folge hatte, findet seine Begründung darin, dass offenbar die Wirkung des Präparats in Folge längeren Aufbewahrens bedeutend abgeschwächt war.

Bei allen 3 Tieren wurde die Phosphordarreichung verschiedentlich wiederholt, ohne dass wir ein Misslingen zu verzeichnen hatten. Bemerkenswert ist, dass bei dem zum Versuch III benutzten Tiere die Fütterung mit Phosphor unter Einhalten der zur Erholung nötigen Pausen durch nahezu 2 Monate fortgesetzt wurde. Dasselbe zeigte während dieser Zeit keine Krankheitserscheinungen ausser den beschriebenen, nur musste schliesslich, um diese zu erzielen, die Dosis des Gifts auf das Vier- und Fünffache erhöht werden, es war mithin eine Art von Gewöhnung an das Gift eingetreten.

Gehen wir nun daran, eine Erklärung für die eigentümliche Wirkungsweise des Phosphors zu suchen, so müssen wir das Bestehen mehrerer Möglichkeiten ins Auge fassen. Am wahrscheinlichsten und einfachsten wird nach den beschriebenen Befunden dem unbefangenen Beobachter die Annahme erscheinen, dass eine Zerstörung der roten Blutkörperchen in umfangreichem Massstabe stattgefunden habe; hierfür sprechen die angeführten Blutbefunde, und die vermehrte Gallenfarbstoffausscheidung, allein ein hinreichender Beweis dafür, dass dies die alleinige Ursache, ist damit nicht erbracht. Dass auch unter physiologischen Verhältnissen nicht unbedeutende Schwankungen der Blutkörperchenzahlen stattfinden, wissen wir durch eingehende Untersuchungen von ZUNTZ und COHMSTEIN (1), die

(1) ZUNTZ und COHMSTEIN : *Untersuchungen über Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen*. PFLÜGER's Archiv, 42, 1888, p. 303.

nach den verschiedensten Einflüssen solche beobachteten. Danach kommt hauptsächlich in Betracht, der Gefässtonus, die Weite der Capillaren, und die hierdurch bedingte Blutverteilung; ferner ist von Bedeutung die Strömungsgeschwindigkeit und die Aenderungen der Blutflüssigkeit beim Passieren der Capillaren. Auch Muskelthätigkeit und Nahrungsaufnahme üben einen gewissen Einfluss aus. Diese Schwankungen sind jedoch gering im Vergleich zu den von uns beobachteten, und selbst die nach Durchschneidung der Nervi Splanchnici erzielten Aenderungen können nicht in Betracht kommen, obwohl Verschiedenheiten im Erregungszustand dieser Nerven den einschneidensten Einfluss auf das Verhältnis des grössten Theiles der gesammten Gefässbahn besitzen. Die Annahme also, dass die peripher gelegenen kleineren Gefässe durch Kontraktion ihrer Wandungen für grössere Mengen Blutkörperchen undurchgängig würden, und so die Hauptmasse derselben in centralen Gefässgebieten zurückgehalten würden, dürfte kaum stichhaltig sein.

Ein anderer Faktor, dessen Auftreten die Verminderung der Blutkörperchenzahl erklären würde, könnte in einer etwaigen Vermehrung der flüssigen Blutbestandteile gesucht werden. Wir hätten es also in diesem Falle nur mit einer relativen Abnahme der geformten Elemente des Blutes zu thun.

Eine sichere Entscheidung, dass derartige Verhältnisse neben degenerativen Processen keine Rolle bei der gefundenen Abnahme der Blutkörperchenzahl und des Hämoglobingehaltes spielen, konnte unseres Ermessens nur durch eine Bestimmungder Gesammtblutmenge sowie durch eine qualitative Untersuchung des Verblutungsblutes erbracht werden.

Zur Ausführung dieser Bestimmung bedienten wir uns der WELKER'schen Methode, die jedoch aus technischen Rücksichten einige kleine Veränderungen erfahren musste. So war es beispielsweise nicht möglich, von einer Carotis aus, die Spülflüssigkeit durch die gesammte Blutbahn zu treiben. Das genannte Gefäss ist beim Huhn ausserordentlich eng und zart, so dass schon die Einführung einer geeigneten Kanüle mit bedeutenden Schwierigkeiten verknüpft ist, auch würde es den erforderlichen Druck nicht aushalten. Wir haben uns deshalb damit begnügt, die Tiere möglichst vollständig ausbluten zu lassen. Vor der Zerkleinerung des Körpers wurden dann alle erreichbaren Gefässe eröffnet, die in ihnen enthaltenen Gerinnsel mit einem Hackmesser möglickst fein zerwiegt und im Eisschrank mit destillirtem Wasser 24 Stunden lang ausgelaugt. Als sehr zweckmässig erwies sich dabei ein Vorschlag von Herrn Professor VON TAPPEINER zur besseren Lösung des Hämoglobins etwas gallensaures Alkali zuzusetzen. Nach dieser Behandlung wurden die Gerinnsel nahezu farblos, sodass die Fehlerquelle sicherlich auf ein Minimum eingeschränkt wurde. Der Gang einer Gesammtblutbestimmung in der angegebenen Weise war also kurz folgender.

Das lebende Tier wurde gewogen und eine schmale Ringzone am Hals, um störende

Blutgerinnung zu vermeiden, von Federn befreit; dann wurde der Hals durchtrennt, das Blut floss in ein Gefäss, das sich in einer Kältemischung befand und 200 c.c. destillirten Wassers enthielt.

Das Blut wurde nun durch Quirlen mit einem Glasstabe defibrinirt, in einen auf 250 c.c. geaichten Glaskolben gebracht, und dieser aus einer graduirten Bürette bis zur Marke mit destillirtem Wasser gefüllt. Durch Subtrahieren der Vorlage (200 c.c.) und des aufgefüllten Wassers von 250 c.c. konnten wir also leicht die Menge des aufgefangenen Blutes bestimmen, und hatten nunmehr in dem Kolben ein Gemenge von bekannten Blutgehalt. Nach Vollendung dieser Bestimmung folgte die weitere Verarbeitung des Tierkörpers. Zunächst wurden die Federn entfernt und gewogen, dann die Leibeshöhle eröffnet, alle Gefässe, soweit sie erreichbar waren, von den in ihnen enthaltenen Gerinnseln befreit, und diese in der soeben beschriebenen Weise behandelt. Nachdem nun noch die Gallenblase und der Darminhalt entfernt worden waren, wurde der ganzen Körper in einer Fleischhackmaschine möglichst fein zerkleinert und der erhaltene Brei im Eisschrank mit destillirtem Wasser so lange ausgelaugt, bis die abgepresste, durch ein Tuch kolirte Flüssigkeit farblos erschien. Bei der nun folgenden kolorimetrischen Bestimmung der Blutmenge ergaben sich Schwierigkeiten, die durch eine stets vorhandene milchige Trübung der nach dem Auslaugen erhaltenen Flüssigkeit bedingt waren. Obwohl diese mehrfach filtrirt und in eine Centrifuge von 1800 Umdrehungen in der Minute gebracht worden war, behielt sie das trübe Aussehen einer Fettemulsion bei, wodurch die Vergleichung mit dem vollständig klaren Verblutungsblut ausserordentlich erschwert wurde. Als ein praktischer Kunstgriff zur Vermeidung dieser Schwierigkeiten erwies sich uns der Zusatz einiger Tropfen Milch zum Blutgemenge, wodurch dieses in Farbenton und Aussehen der Vergleichflüssigkeit ähnlicher wurde. Wir sind uns sehr wohl bewusst, auf diese Weise einen kleinen Fehler in die Bestimmung eingeführt zu haben, glauben aber dass derselbe geringer ist als jener, der durch Vergleichung ungleichartiger Farbentöne sich ergeben haben würde. Die Zahlendifferenzen der Bestimmungen, die mit Milchzusatz und ohne solchen gemacht wurden, sind übrigens gering und wir glauben, dass die ersteren den Vorzug grösserer Genauigkeit besitzen.

Unsere Aufgabe war nun folgende : Es musste an einer Reihe von normalen Hühnern die Blutmenge bestimmt werden, um eine Grundlage für die Vergleiche mit vergifteten Tieren zu schaffen. Wir haben die bei unseren Versuchen erhaltenen Zahlen zu einer Tabelle zusammengestellt, die wir ebenfalls am Schlusse der Arbeit folgen lassen.

Die Angaben über die Gesammtblutmenge der Vögel sind in der einschlägigen Litteratur, soweit sie uns zugänglich war, ausserordentlich spärlich.

LANDOIS(1) giebt in seiner Physiologie des Menschen an, sie betrage $^1/_{10}$ bis $^1/_{13}$ des Körpergewichts. JOLYET und LAFFAUT(2) bestimmten in

(1) LANDOIS : *Physiologie des Menschen.*

(2) JOLYET und LAFFAUT : *Recherches sur la quantité respiratoire du sang par la méthode colorimétrique.* Gazette médic. de Paris, 1877, 48, S. 369.

einem bei Verdauung begriffenen Hahn von 1500 gr. Gewicht die Blutmenge auf 132,77 gr. = 88,4 gr. auf das kgr. Tier, während ein anderer französischer Forscher, COBAYE (1), bei einem Huhn von 491 gr. Gewicht 26,3 gr. Blut fand, was einer Menge von 53,38 gr. pro kgr. entspricht.

REICH (2) bestimmte in einer ebenfalls im Münchner pharmakologischen Institut entstandenen Arbeit die Blutmenge bei Hühnern in 3 Versuchen auf 56,1 gr., 54,44 gr. und 65 gr. pro kgr. Tier, während wir selbst geringere Werte fanden, nämlich 43,6 gr. und 50,0 gr. pro kgr. Tier. Ein einziges Mal erhielten wir ein von den gewöhnlichen Zahlen bedeutend abweichendes Resultat. Wir fanden bei einem Huhn von 1215 gr. Gewicht, das nicht mit Phosphor gefüttert worden war, eine Blutmenge von 80,48 gr. = 72,07 gr. pro kgr. mit nur 49,6 % Hb. Es entspricht also der Zunahme der Blutmenge eine Verringerung des Prozentsatzes an Hämoglobin in der Weise, dass ein gewisser Ausgleich zu Stande kam und die absolute Hb-menge wohl ungefähr der Norm entsprach. Es erscheint demnach die Annahme berechtigt, dass es sich in diesem Falle um eine pathologische Vermehrung der Blutflüssigkeit, um Plethora gehandelt habe.

Im übrigen ergaben auch die Organe des Tieres keinen völlig normalen Befund, sodass wir uns berechtigt glauben, diesen Versuch bei der Festlegung unserer Resultate ausser Acht zu lassen. Nehmen wir also die oben angegebenen Zahlen als Norm an, so kommen wir zu dem Resultat, dass die Blutmenge der Hühner eine ausserordentlich geringe ist im Vergleich zu den Säugetieren, ohne dass der Hb-gehalt ein grösserer wäre.

Nachdem auf diese Weise eine Grundlage für spätere Vergleiche geschaffen worden war, gingen wir zur Bestimmung der Blutmenge von mit Phosphor vergifteten Hühnern über. Wie früher wurde auch bei diesen Versuchen zunächst wieder der normale Blutkörperchen- und Hb-gehalt festgestellt. Dann begann die Fütterung mit Phosphor, und, sobald das Minimum der Blutkörperchenzahl erreicht schien, wurde das Tier getötet und die Bestimmung der Blutmenge vorgenommen. Die Resultate entsprachen durchaus unseren Erwartungen. Die Blutmenge war bei den vergifteten Tieren — von geringen, durch Versuchsfehler bedingten Differenzen abgesehen — die gleiche wie bei gesunden, und ebenso

(1) Die Arbeit von COBAYE findet sich in der eben erwähnten Mitteilung von JOLYET und LAFFAUT citiert. Das Original konnten wir uns leider nicht verschaffen.

(2) REICH : *Ueber die Wirkung des Arsens auf die roten Blutkörperchen bei Hühnern.* Dissert., München, 1899.

entsprach der Hb-gehalt, aus dem Verblutungsblut bestimmt, der bei der Untersuchung des Kammblutes konstatirten Herabsetzung des Hb-gehalts und der Erythrocyten. Wir halten somit den Beweis für erbracht, dass der Phosphor eine massenhafte Zerstörung der roten Blutkörperchen bewirkt. Wir geben in Folgendem eine kurze Beschreibung von 3 einschlägigen Versuchen.

Versuch I.

6. III. Ein Huhn von 825 gr. Gewicht erhält 0,0005 gr. Phosphor. Normale Blutkörperchenzahl 3375000, Hb-gehalt 64,6 %.

7. III. 0,0005 gr. Phosphor verfüttert.

8. III. In den Exkrementen reichliche Gallenfarbstoffe.

10. III. Erythrocyten 1510000, Hb-gehalt im Kammblut 30,32 %. Das Tier wird getötet und die Bestimmnng der Gesammtblutmenge vorgenommen. Das Ergebnis ist folgendes :

Blutmenge 43,932 gr. oder 55,8 gr. pro kgr. Tier (auf das Gewicht des lebenden Tieres nach Abzug des Federn berechnet), Hb-gehalt aus dem Verblutungsblut bestimmt, 28,57 %.

Versuch II.

Ein Huhn von 940 gr. Gewicht erhält am 14. III. und 16. III. je 0,001 gr. Phosphor. Normalzahl der roten Blutkörperchen 34200000, Hb-gehalt 63,3 %.

16. III. Im Kot bedeutende Mengen von Gallenfarbstoffen ; Kamm bedeutend blasser als gewöhnlich.

18. III. Erythrocyten 1870000, Hb-gehalt im Kammblut 29,43 %. Bestimmung der Blutmenge, Gesammtblut : 46,527 gr. Wieder auf das kgr. Tier berechnet : 51,7 gr., Hb-gehalt 26.84 %.

Versuch III.

Huhn von 1005 gr. Gewicht erhält an zwei aufeinander folgenden Tagen je 0,001 gr. Phosphor. Die Blutkörperchenzahl vor der Fütterung beträgt 3220000, der Hb-gehalt 65,6 %.

21. III. Im Kot, Gallenfarbstoffe in Menge, Kamm ziemlich blass.

23. III. Erythrocyten 1405000, Hb-gehalt im Kammblut 32 %.

Bestimmung der Blutmenge. Resultat : 44,532 gr. = 43,5 gr. per kgr. Tier. Hb-gehalt 30,41 %.

Tabelle weiterer Blutkörperchenzahlen vor und nach der Fütterung mit Phosphor.

	Vor der Fütterung mit Phosphor	Nach der Fütterung mit Phosphor	Tag nach Beginn der Fütterung	Erholung	Tag nach Aufhören der Fütterung.
Huhn I.	3205000	1805000	3	3365000	4
Huhn II.	3334000	1310000	2	3480000	5
Huhn III.	3005000	1875000	5	3560000	7

Tabelle der Blutmenge und des Hb-gehalts bei gesunden Hühnern.

Gewicht des lebenden Tieres nach Abzug der Federn	Zahl der roten Blutkorperchen	Hb-gehalt (Hb-gehalt des Säugetierbluts = 100)	Gesammtblutmenge	Blutmenge auf 1 kg. Tier
1110 gr.	3595000	62,00 %	45,291 gr.	40,5 gr.
900 gr.	3430000	63,28 %	43,75 gr.	47,0 gr.
860 gr.	3635000	69,8 %	37,565 gr.	43,0 gr.
			Mittel :	**43,6 gr.**

Tabelle der Blutmenge und des Hb-gehalts bei mit Phosphor vergifteten Hühnern.

	Gewicht des lebenden Tieres, nach Abzug der Federn	Zahl der roten Blutkörperchen	Hb-gehalt (Hb-gehalt des Säugetierbluts = 100)	Gesammtblutmenge	Blutmenge auf 1 kg. Tier
Huhn I.	770 gr.	1510000	28,57 %	43,932 gr.	55,8 gr.
Huhn II.	890 gr.	1870000	26,84 %	46,527 gr.	51,7 gr.
Huhn III.	940 gr.	1405000	30,41 %	44,532 gr.	43,5 gr.
				Mittel :	**50,0 gr.**

Fassen wir das Resultat unserer Arbeit kurz zusammen, so lässt sich dasselbe in folgende Sätze zusammendrängen.

1) Es findet bei Hühnern nach Vergiftung mit Phosphor in kleinen, nicht letalen Dosen, eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen statt, die am zweiten Tage nach der Fütterung schon nachweisbar etwa am 3ten bis 6ten Tage ihren Höhepunkt erreicht hat, d. h. durch Fortsetzung der Fütterung nicht mehr gesteigert werden kann. Ihre Zahl ist dann bis auf die Hälfte, zuweilen selbst unter die Hälfte der Norm herabgesunken.

Parallel damit geht auch die Hämoglobinmenge herab. Es findet sich dabei im Blutserum kein gelöstes Hæmoglobin, auch ist in den Exkrementen kein Blutfarbstoff nachweisbar, wohl aber finden sich in denselben in reichlicher Menge Gallenfarbstoffe.

2) Wird mit der Verfütterung von Phosphor ausgesetzt, so steigt die Blutkörperchenzahl sowohl als auch der Hämoglobingehalt in sehr kurzer Zeit zur Norm an. Durchschnittlich betrug die Erholungsdauer 8 Tage, in 2 Fällen waren nur 4 und 5 Tage erforderlich.

3) Die Blutmenge ist bei Hühnern sehr gering und beträgt im Mittel etwa $^1/_{20}$ des Körpergewichts, der Hämoglobingehalt ist ebenfalls klein und wurde auf durchschnittlich 64 % bestimmt (der Hb-gehalt des Säugetierbluts = 100 % gesetzt).

4) Die Blutmenge von mit Phosphor vergifteten Hühnern ist die gleiche wie bei normalen Tieren. Die Abnahme der Blutkörperchenzahl

und des Hämoglobingehalts, kann daher nicht auf einer Verdünnung des Blutes beruhen, sondern muss in einer Zerstörung von Blutkörperchen durch den Phosphor begründet sein, wofür auch der microscopische Befund des Blutes und der Leber, sowie die reichliche Gallenausscheidung spricht.

Eine Bestätigung erfuhren unsere Untersuchungen durch eine kurz nach ihrer Beendigung erschienenen Arbeit von Tirmann (1), welcher ausser anderen Giften auch den Phosphor einer eingehenden Untersuchung unterzogen hat; seine Schlussfolgerungen stimmen mit den unsrigen durchaus überein. Er sagt : « Bei der chronischen Vergiftung wird das Blut so wässerig, dass man ohne feinere Untersuchungsmethoden ohne Weiteres auf Anomalien der Blutbeschaffenheit schliessen kann ». Ein weiterer wichtiger Befund des genannten Verfassers ist der Nachweis von Eisenablagerungen in zahlreichen Organen wie Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten. Er zieht aus diesen Beobachtungen den Schluss, dass ein erhöhter Blutkörperchenzerfall, für den er auch sonst makroskopisch sichtbare Beweise gesehen, stattgefunden habe. Bemerkenswert ist, dass diese Versuche an Säugetieren, vorwiegend Katzen, angestellt wurden.

Einige später erschienene Arbeiten wie diejenige von Tallquvist über Anämie (Helsingfors 1900), und R. Heinz über Blutschädigung und deren Folgen (Ziegler's Beiträge 1901) konnten nicht mehr berücksichtigt wurden, da die Arbeit bereits 1899 abgeschlossen war, und nur aus äusseren Gründen nicht früher veröffentlicht werden konnte.

Ich möchte diese Arbeit nicht abschliessen, ohne zuvor meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. von Tappeiner meinen herzlichsten Dank für die Ueberweisung des interessanten Themas und für die stete Anleitung bei Bearbeitung desselben auszusprechen. Auch seinem Assistenten, Herrn Dr Jodlbauer, gebührt mein Dank für die freundliche Unterstützung, die ich jederzeit bei ihm gefunden habe.

(1) Tirmann : *Einiges zur Frage der Hämatolyse und Genese der Gallenfarbstoffbildung bei Vergiftungen*. Görbersdorfer Veröffentlichungen, II, 1898.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN.
(DIREKTOR : PROFESSOR Dr VON TAPPEINER.)

Die Wirkung der Bittermittel im Dünndarm.

VON

A. JODLBAUER.

Schon in den ältesten Zeiten, in der vorgeschichtlichen Periode waren die Bittermittel bekannt und als Medikamente verwendet; HOMER (1) lässt den PATROKLOS auf eine Pfeilwunde, nachdem der Pfeil ausgeschnitten war, eine bittere Wurzel streuen zur Schmerz- und Blutstillung.

HIPPOKRATES Arzneischatz umfasste nach BERENDES Angabe 263 Mittel. Darunter befinden sich 30 Amara, also über 11 % (2).

THEOPHRAST, DIOSCORIDES, GALEN, ja alle Schriftsteller, die über Therapie berichten, erwähnen und rühmen die günstige Wirkung der Bittermittel. Ihre Anwendung war zum Teil örtlich wie gegen Entzündungen und Phlegmonen — hier war am gebräuchlichsten die Tussilago farfara, nach HIPPOKRATES *Βήχιον*, die Erythrea Centaurium, die Achillea millifolium, die Menyanthes trifoliata; gegen Geschwüre — die Euphorbium-Arten, Marrubium vulgare, Πράσσιον nach HIPPOKRATES; gegen Hautkrankheiten — Bryonia alba; für Wundheilung — die Erythrea Centaurium, die Euphorbien.

Innerlich wurden die Bittermittel verwendet hauptsächlich gegen Erkrankungen des Unterleibes : gegen Leberkrankheiten, Ikterus, gegen behinderte Verdauung, gegen Verstopfung, gegen Menstruationsstörungen,

(1) *Ilias*, XI, 844—848.

(2) Vergleiche die wertvolle Arbeit von RAMM WLADIMIR (KOBERT histor. Studien, Bd. 2).

zur Beschleunigung der Geburt, zur Herausbeförderung der Placenta, der Lochien, als Diuretica; ferner zur Reinigung des Blutes, gegen Krebs und gegen Vergiftungen. Hiebei fand die meiste Anwendung : Tussilago farfara (*Βήχιον*), Artemisia Absinthium (*Αψίνθιον*) und Acorus Calamus (*Κάλαμος εὐώδης*).

Absinth war geradezu das Symbol für die Erhaltung der Gesundheit. PLINIUS berichtet, dass dem Sieger bei den latinischen Festen Absinth gereicht wurde in der Idee, dass die beste Belohnung für den Sieger die Gesundheit sei.

Eine Erklärung der Wirkung der Bittermittel findet sich bei GALENUS, der sie zu den erwärmenden Mitteln rechnet und diese Eigenschaft als « calida facultas » bezeichnet. Ausserdem besitzen sie noch die « sicca facultas », die trockene Kraft.

Die hohe Achtung, welche die Alten vor den Amara hatten, erhielt sich voll und ganz durch das Mittelalter bis in unsere Zeit.

Die erste experimentelle Arbeit über die Kentnisse der bitteren Mittel dürfte die von R. BUCHHEIM und ENGEL (1) aus dem Jahre 1849 sein. Die Resultate sind meist negative. Besonders wiesen sie darauf hin, dass die Bittermittel auf die chemischen Vorgänge bei der Verdauung, Ueberführung von Amylum in Zucker, Bildung der Peptone u. s. w. keinen fördernden Einfluss haben.

Und so behandelt ÖSTERLEN in seinem Handbuch der Heilmittellehre (2) die Pflanzenstoffe mit bitteren Glykosiden u. s. w. ziemlich abfällig. « In kleinen Mengen bringen sie ausser einem bitteren, höchst widrigen Geschmack und infolge dessen vermehrter Speichelabsonderung keine merkliche Wirkung hervor. Auf grössere Dosen steigert es sich leicht zu Uebelsein, Erbrechen, Kolikschmerzen, Durchfall, auf sehr grosse Dosen bis zu starker Reizung, selbst Entzündung des Magen- und Darmkanals. » « Den grössten Kredit geniessen sie von Alters her als stärkende Mittel, weil sie bitter genug schmecken; und der Unkenntnis früherer Zeiten hinsichtlich der Bedürfnisse unseres Körpers wie der Mittel solchen zu genügen, mag ein solcher Glaube zu gute gehalten werden. » « So lange aber Amara bei Gesunden nicht dasselbe bewirken, was bei Kranken oder Rekonvaleszenten als ihre Leistung angesehen wird, muss auch der Glaube an diese letztere als höchst unwahrscheinliche Hypothese, wo nicht als entschiedener Irrtum gelten. »

(1) Beiträge zur Arzneimittellehre, Leipzig, 1849.

(2) Handbuch der Heilmittellehre, 7. Auflage, 1861.

In der Praxis aber behielten die Bittermittel ihren Ehrenplatz bei. Sie werden angewendet bei dyspeptischen Erscheinungen, bei durch lange Verdauungsstörungen herabgekommener Ernährung, bei Atonie des Magens und Darmes u. s. w. Man versuchte die durch Jahrhunderte empirisch feststehenden Thatsachen durch verschiedene Hypothesen zu erklären. Die älteste Hypothese ist die von TRAUBE (1). TRAUBE hielt es nach einer Notiz in NOTHNAGEL's Arzneimittellehre nicht für undenkbar, dass, ebenso wie unter Digitalisgebrauch mit Zunahme der Spannung im arteriellen System Hydrops und nebst anderen Symptomen auch der darniederliegende Appetit sich bessert, die Amara auch bei atonischer Verdauungsschwäche durch Steigerung des Seitendruckes in den Arterien vermehrte Sekretion des Magen- und Darmsaftes und somit Anregung der Funktionen genannter Organe, Besserung des Appetites und der Verdauung bedingen. Gestützt wurde diese Ansicht durch Versuche von KÖHLER (2), der nachwies, dass durch die Injektion von Cetrarin und Colombin in die Vena jugularis der Blutdruck erst um 8—20 mm. Hg fällt durch eine vorübergehende Paralysierung der dem Tonus des Herzmuskels vorstehenden Nerven, dann aber durch Reizung der Vasomotorencentren um 12—18 mm. Hg steigt. Dass jedoch nicht durch alle Bittermittel und an allen Teilen des Blutgefässystems diese Wirkung auftritt, zeigen die Versuche ALBERTONI's, in denen Cotoin eine aktive Erweiterung der Abdominalgefässe um 20—33 % hervorbringt.

HARNACK weist die Verallgemeinung der Beobachtung KÖHLER's als unrichtig zurück, weil bei Versuchen mit anderen Bitterstoffen die gleichen Wirkungen nicht beobachtet werden konnten. Ausserdem fehlt noch der Beweis, dass die erwähnten Substanzen auch bei Einführung arzneilicher Dosen in den Darm in gleicher Weise wirken.

Die zweite Hypothese stammt von C. LUDWIG. Er verlegt den Effekt der Wirkung der Amara in die direkte Erregung der sekretorischen Nerven. Es würden also durch diese Körper direkt Speichel-, Magensaft-, Gallenabsonderung gesteigert werden. Von KÖHLER wird diese Ansicht nicht vollkommen geteilt. Dagegen findet sie eine Bestätigung durch die Versuche FORTUNATOFF's (3). Er experimentierte an curarisierten Hunden,

---

(1) Cit. nach KÖHLER. Handbuch der physiolog. Therapeutik und Materia medica, 1876.

(2) Tageblatt der 46. N.-F.-Versammlung zu Wiesbaden, 1873, p. 70, und Vierteljahresschrift für praktische Heilkunde, 1873.

(3) FORTUNATOFF : Inaug.-Dissert. St. Petersburg, 1884, cit. nach WLADIMIR RAMM (KOBERT histor. Stud. Bd. 2).

denen er je eine Kanüle in die Ausführungsgänge der beiden Glandulae submaxillares einführte. Nachdem unter der Einwirkung von Cetrarin die Speichelabsonderung zunahm, durchschnitt er auf der einen Seite die Chorda tympani und den Sympathicus. Die erhöhte Speichelsekretion hörte auf, wodurch bewiesen war, dass das Mittel die Drüsennerven reizt.

Ob curarisierte Hunde sich zu Speichelversuchen eignen, muss sehr in Frage gezogen werden, da ja Curare selbst die Speichelsekretion stark beeinflusst und zu bedeutender Vermehrung derselben führt.

Die dritte Hypothese ist die, dass durch die Bittermittel Gährungsprozesse verzögert und Fäulnissvorgänge in dem Darmkanale hintangehalten werden. Dass manche Bitterstoffe die Existenz kleiner Tiere vernichten, z. B. Quassia die Fliegen, ist bekannt. Dass ihnen aber auch dass Vermögen innewohnt, auf kleinste Organismen, wie Fäulniserreger einzuwirken, stellte PRIBRAM (1) und ALBERTONI (2) für Cotoin, G. GARA für Condurangin und Colombin fest. Da die Menge der im Harne ausgeschiedenen Aetherschwefelsäure von der Grösse der Fäulnisvorgänge im Darme abhängt, benutzte GARA (3) die Bestimmung der ersteren, die fäulniswidrigen Eigenschaften der Bittermittel im Magen-Darmkanal klarzulegen. Durch Eingabe von Condurangin und Columbin wurde die Aetherschwefelsäure im Harne um die Hälfte herabgesetzt, während Cetrarin und Quassiin wirkungslos blieben.

Die vierte Hypothese gründet sich auf die Beschleunigung der Defäktion ohne Diarrhöen zu erzeugen. ROUX rühmt in seiner « Etude sur l'absinthine, principe amer de l'absinthe (4) » diese Eigenschaft besonders dem Absinth nach; ebenso COMPARDON (5) dem Quassiin.

Die letzte, fünfte Hypothese stammte von J. POHL (6). Er fand, dass

(1) PRIBRAM : Prager med. Wochenschr., 1880, No 31.

(2) ALBERTONI PIETRO : *Ueber die Wirkung des Cotoins und des Paracotoins*. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. XVII, p. 291.

PRIBRAM setzte Cotoin der Milch zu und sah, dass die Gerinnung derselben verzögert wurde. Auch die Fäulniss des Pancreas wurde durch Cotoin aufgehalten. ALBERTONI bestätigt im wesentlichen diese Versuche : das Cotoin ist im Stande die Fäulniss von Pancreas zu verzögern. Ebenso nimmt unter dem Einfluss von Cotoin bei Darmstörungen das Indikan im Harne ab.

(3) G. GARA : *Ueber den Einfluss der Bittermittel auf die Darmfäulniss*. Ungar. Arch. d. Med. II, 1893, p. 322.

(4) ROUX : Bull. gén. de Thérap., 1884, 30. Nov.

(5) COMPARDON : Bull. gén. de Thérap., 1882, 15. Nov.

(6) POHL J. : Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 25, p. 51, 1889.

die Bitterstoffe (ebenso wie intensive Riechstoffe der Früchte und Gewürze, meist Ester und Terpene) « oft in kurzer Zeit ein deutliches Ansteigen der Zahl weisser Blutkörperchen im circulierenden Blute bewirken ». Um den Wert dieser Beobachtung zu würdigen, muss kurz auf die Arbeiten HOFMEISTER's eingegangen werden. Derselben brachte die normalen Schwankungen des Blutes an weissen Blutkörperchen in Beziehung zur Assimilation der Nährstoffe. Er behauptete, dass die vom Darm aus resorbierten Peptone von den Leucocyten des adenoiden Gewebes der Darmschleimhaut aufgenommen und in Eiweiss umgewandelt werden. Bei Fleischfressern findet nach Zufuhr eiweissreicher Nahrung eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen im kreisenden Blute statt, abhängig vom Gehalt der Nahrung an Eiweiss und eiweissähnlichen Stoffen. Zu der gleichen Zeit ist eine vermehrte Ausfuhr von Lymphzellen aus der Darmschleimhaut nachweisbar und zwar erfolgt dieselbe mit dem Venenblut (1).

Es sind also « die stark riechenden oder schmeckenden Bestandteile der Gewürze und Bitterstoffe gewissermassen im Stande, in einer Richtung die wichtigsten Nährstoffe, die Verdauungsprodukte der Eiweisskörper, zu unterstützen, gegebenen Falles zu ersetzen. » « Wenngleich selbst ohne Nährwert, sind sie im Stande, disponibles Nährmaterial aus den Reservestoffbehältern in den Kreislauf zu bringen und in dieser Förderung des cellulären Nährstofftransports darf wohl die so lange gesuchte Ursache der allenthalb geübten diätetischen und therapeutischen Verwendung gesucht werden. » Dass bestimmte « tonisierende » Arzneimittel, wie Tinctura Myrrhae, Tinctura Chinae, Tinctura amara u. s. w. eine Vermehrung der Leucocyten im Blute hervorrufen, ist schon von HIRT 1856 (2) beobachtet worden. Ebenso verhalten sich nach BINZ (3) die ätherischen Oele. RAMM (4) bestätigte die POHL'sche Hypothese für Cetrarin, Exostemmin, Absinthin und Quassiin. Er sah neben Leucocytose Vermehrung der Erythrocyten im Blute.

Eine spezifische Eigenschaft der Bittermittel ist dieses vermehrte Auftreten weisser Blutkörperchen im kreisenden Blute nicht.

Die Ansicht HOFMEISTER's über die Bedeutung der Leucocyten bei Resorption von Pepton fand nur geteilte Anerkennung. NEUMEISTER

---

(1) POHL : Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 25, p. 46, 1889.

(2) HIRT : MÜLLER's Archiv, 1856, p. 174.

(3) BINZ : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. V, p. 122.

(4) RAMM : Historische Studien aus dem pharm. Institut der Kaiserl. Univ. Dorpat. v. Dr. R. KOBERT, II, p. 122.

erklärt sie in seinem Lehrbuch der physiologischen Chemie als widerlegt. Ausgehend von der Thatsache, dass ein Hund von 34 kgr. bei Ausschluss jeder anderen Nahrung mindestens 274 gr. Eiweiss (Trockensubstanz berechnet) bedarf, um sich im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten, und weiter, dass der Hundechylus unter allen Umständen nur 2,1 % an Eiweiss enthält, berechnet er, dass, sollte alles Eiweiss auf dem Wege der Lymphbahnen dem Blute zugeführt werden in 24 Stunden durch den Ductus thoracicus 12454 gr. Flüssigkeit durchströmen müssten, während nur etwa der zehnte Teil hievon beobachtet wird.

Ferner findet er es wenig begreiflich, dass die Leucocyten nur in der Darmwand und in den Mesenterialdrüsen diese peptonumwandelnde Fähigkeit besitzen sollen, während den Lymphzellen in den anderen Organen, z. B. im Blut und in der Milz diese Eigenschaft nachweislich völlig abgeht.

Fällt die von HOFMEISTER aufgestellte Bedeutung der Leucocyten für Assimilation der Nährstoffe weg, so verliert auch die von POHL gemachte Beobachtung der Leucocytose durch Gewürze und Bittermittel an Wert.

Die hier erwähnten Hypothesen sind zum Teile ohne Belege, zum Teil von einer Seite bestätigt, von anderer widerlegt. Sie sind alle nicht befriedigend.

Ich habe mir daher die Aufgabe gestellt, den Einfluss der Bittermittel auf die Resorption und Sekretion im Dünndarm zu studieren. Ueber die Beeinflussung der Resorption liegt eine Arbeit von ERNST FARNSTEINER(1) vor. Er fasste seine Resultate in dem Satze zusammen : « Bitterstoffe (Natrium cetraricum, Quassiin) zeigen keine sicher konstatierbare erhöhende Wirkung. » Ich habe wie FARNSTEINER meine Versuche an Hunden gemacht, denen eine THIRY-VELLA'sche Dünndarmfistel angelegt war.

Zur Feststellung der Resorptionsgrösse wurde 1 % Traubenzuckerlösung von 38° Celsius verwendet. Der Einlauf erfolgte mittels Bürette, nachdem die beiden Fistelöffnungen durch kleine Gummiballons, durch die kleine Röhrchen zum Zu- und Abfluss gingen, verschlossen waren. Nach einer bestimmten Zeit wurde der nicht resorbierte Traubenzucker mit 200 c.c. Brunnenwasser von Körpertemperatur ausgespült und der Zucker gewichtsanalytisch nach ALLIHN bestimmt.

---

(1) FARNSTEINER : *Ueber Resorption von Pepton im Dünndarm und deren Beeinflussung durch Medikamente.* Zeitschr. f. Biol., Bd. 37, p. 475.

Zur Feststellung der Sekretion diente die Menge des im Spülwasser vorhandenen ClNa.

Die Analyse von ClNa wurde nach der VOLLHARD'schen Methode ausgeführt (1). 100 c.c. der Spülflüssigkeit wurden in einem kleinen Porzellanschälchen bei 96 °/o zur Trockne abgedampft, der Rückstand sorgsam ausgekratzt, mit der ca. 40-fachen Menge des Gewichtes einer wasserfreien Mischung von 1 T. chlorfreien Natriumcarbonat und 2 T. Kaliumnitrat gemengt und in einem Porzellantiegel allmählig zu ruhigem Schmelzen erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Schmelze in Wasser gelöst, mit einer abgemessenen Menge Silbernitratlösung von bekanntem Gehalte in mässigem Ueberschusse versetzt, mit verdünnter Salpetersäure angesäuert und einige Zeit auf dem Wasserbade digeriert, bis sich die salpetrige Säure verflüchtigt hatte. Die Rücktitration des Ueberschusses des Silbernitrats erfolgte in der geläufigen Weise mit Schwefelcyanammonium.

Die Versuche wurden nun so angestellt, dass jeden zweiten Tag zur bestimmten Zeit, bevor die Hunde gefressen hatten, 50 c.c. Traubenzuckerlösung in einigen Versuchsreihen mit 0,3 °/o, in anderen mit 0,5 °/o CO_3Na_2 mit oder ohne Zusatz von Bittermitteln in die Dünndarmschlinge eingefüllt wurden und eine bestimmte Zeit darin verblieben. Dann wurde die Schlinge ausgespült und Zucker wie ClNa in der Spülflüssigkeit, nachdem die Eiweiskörper durch Koagulation in der Siedehitze entfernt waren, bestimmt.

Die ersten Versuche wurden mit den im Hopfen enthaltenen Bitterstoffen angestellt, von denen bisher 2 krystallinisch dargestellt sind, die α- und die β-Hopfenbittersäure. Sie gehören zur Klasse der Terpene. Die Bezeichnung α und β bedeutet, dass sie die chemisch reinen Körper der von HAYDUCK unterschiedenen α- und β-Harze sind.

Die α- wie β-Bittersäure war in 0,5 °/o CO_3Na_2 gelöst. Die Lösungen waren frisch bereitet.

Die Resorption einer 1 °/o Zuckerlösung, der 0,5 °/o CO_3Na_2 zugemischt war, betrug bei Hund I 35 °/o, die ClNa-Ausscheidung 0,0442 gr. in einem 2. Versuche 32 °/o und 0,0409 gr.; wurde 0,1 °/o β-Bittersäure zugegeben 35 °/o und 0,0414 gr.; in einem anschliessenden Normalversuch 39 °/o und 0,0463 gr., in einem zweiten 38 °/o und 0,0448 gr.

Bei einem zweiten Hund betrug die Resorption derselben Lösung 29 °/o und die ClNa-Ausscheidung 0,048 gr., in einem zweiten Versuche

(1) VOLLHARD : Zeitschr. f. anorg. Chemie, XVIII, p. 278.

32 % und 0,0473 gr.; bei Zusatz von 0,2 % α-Bittersäure 28 % und 0,0664 gr.; in einem folgenden Normalversuch 36 % und 0,0601 gr., in einem weiteren folgenden 33 % und 0,0405 gr.

Resorptionsversuch mit β-Hopfenbittersäure.

Hund I. — Eingeführt werden 50 c.c. 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,5 % Natr carb. (Resorptionsdauer : 10 Minuten).

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %	ClNa-Ausscheidung
14. IV. 1899		0,1772	35,11	0,0442
16. IV.	+ 0,1 % Bittersäure	0,1609	32,18	0,0409
18. IV.		0,1757	35,14	0,0414
20. IV.		0,1975	39,5	0,0463
22. IV.		0,1921	38,42	0,0448

Resorptionsversuch mit α-Hopfenbittersäure.

Hund II. — Eingeführt werden 50 c.c. 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,5 % CO_3Na_2. (Resorptionsdauer : 10 Minuten.)

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %	ClNa-Ausscheidung
14. IV. 1899		0,1491	29,82	0,0480
16. IV.		0,1616	32,32	0,0473
18. IV.	+ 0,2 % Hopfenbittersäure	0,1421	28,42	0,0664
20. IV.		0,1844	36,88	0,0601
22. IV.		0,1672	33,44	0,0405

In den beiden Versuchsreihen hat die Anwesenheit der Hopfenbittersäure die Traubenzuckerresorption nicht verändert. Auch die Sekretion blieb unverändert. Dagegen ist in dem der Zugabe der Hopfenbittersäure folgenden Versuche die Resorption erhöht. Am zweitfolgenden Versuche — also nach vier Tagen — fällt diese Erhöhung wieder ab.

Der Abfall zur normalen Resorption wurde, besonders in der ersten Versuchsreihe leider nicht abgewartet, da ein sofortiger Einfluss der Bittersäure auf Resorption und Sekretion erwartet und diese nachträgliche Erhöhung als unwesentlich und zufällig gehalten wurde.

Versuche mit Quassiin, dem wirksamen Bestandteil der Quassia amara, ergaben aber das gleiche.

Die Dextrose-Resorption — ohne Quassiin 33 % — betrug bei Quassiin-Zusatz in einer Menge von 0,015 %, 31 %, bei dem Normalversuche zwei Tage später 43 %, bei dem nach vier Tagen 27 %, bei dem nach sechs Tagen 29 %.

Bei einem anderen Hunde betrug die Resorption der 1 % Traubenzuckerlösung 38 %; bei Zusatz von 0,03 % Quassiin sulfuric. 37 %; stieg dann nach zwei Tagen auf 51 %; fiel nach weiteren zwei Tagen auf 46 % ab und war nach sechs Tagen wiederum normal.

Die ClNa-Ausscheidung wurde in den beiden Versuchsreihen durch die Einführung von Quassiin nicht verändert; jedoch ist sie in beiden Fällen nach 2 Tagen gesteigert und zwar von 0,037 auf 0,044 resp. von 0,045 auf 0,059.

Zwei weitere Versuchsreihen mit denselben Hunden bestätigen im wesentlichen die angegebenen Versuche.

Resorptionsversuche mit Quassiin sulfuricum.

Hund II. — Eingeführt werden 50 c.c. 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,5 % Natr. carbon.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %	ClNa-Ausscheidung
28. IV. 1899		0,1692	33,84	0,0403
30. IV	+ 0,015 % Quassiin sulf.	0,1591	31,82	0,0373
2. V.		0,2180	43,60	0,0447
4. V.		0,1372	27,45	0,0397
6. V.		0,1497	29,94	0,0416
	Hund I.			
28. IV. 1899		0,1915	38,30	0,0445
30. IV.	+ 0,03 % Quassin sulf.	0,1890	37,80	0,0453
2. V.		0,2585	51,21	0,0597
4. V.		0,2318	46,36	0,0459
6. V.		0,1792	35,84	0,0449
	Hund II.			
6. V. 1899		0,1497	29,94	0,0416
8. V.	+ 0,015 % Quassiin sulf.	0,1594	31,88	0,0409
10. V.		0,1728	34,56	0,0615
12. V.		0,1636	32,72	0,0503
14. V.		0,1422	28,14	0,0422
	Hund I.			
6. V. 1899		0,1792	35,84	0,0449
8. V.	+ 0,03 % Quassiin sulf.	0,1756	35,12	0,0516
10. V.		0,2134	42,68	0,0483
12. V.		0,2120	42,40	0,0429
14. V.		0,1726	34,52	0,0442

Dieselben Erscheinungen treffen wir auch bei der dritten Versuchsreihe an, bei der Absinthin gegeben wurde. Wiederum Steigerung der

Resorption in dem Kontrollversuche, der dem Versuche mit Bittermittel folgte und zwar von 45 % auf 55 %; die Resorption war auch noch in dem Versuche nach 4 Tagen erhöht (49 %) und fiel dann zur Norm ab.

Die Sekretion ist schon am Tage der Einführung des Absinthins gesteigert, von 0,047 auf 0,056 und blieb 2 Tage lang gesteigert.

Resorptionsversuch mit Absinthin.

Hund III. — Eingeführt wurden 50 c.c. 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,3 % CO_3Na_2

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %	ClNa-Ausscheidung
12. VI. 1899		0,2168	43,36	0,0492
1[illegible]. VI.		0,2117	42,34	0,0479
16. VI.	+ 0,03 % Absinthin.	0,2285	45,70	0,0562
18. VI.		0,2760	55,20	0,0559
20. VI.		0,2476	49,52	0,0512
22. VI.		0,2286	45,72	0,0502

Ein Versuch grössere Mengen Absinthin zur Resorption zu bringen und die resorptionserhöhende Wirkung zu steigern, führte zu dem entgegengesetzten Erfolge. Es sank die Resorption schon bei der Einführung des Bittermittels von 71 % auf 59 %, dann 2 Tage nachher von 59 % auf 37 % und stieg dann erst am 4. Tage wieder auf 67 % an.

Die bedeutende Höhe der normalen Resorptionszahlen rührt von der bei dieser Versuchsreihe beigegebenen Alkoholmenge her, die nötig war grössere Mengen Absinthin aufzulösen.

Resorptionsversuch mit Absinthin.

Hund III. — Eingeführt wurden 50 c.c. 1 % Traubenzuckerlösung mit 4 % Alkohol.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %	ClNa-Ausscheidung
20. V. 1899		0,3528	70,56	0,0499
22. V.		0,3588	71,76	0,0502
24. V.	1 % Absinthin.	0,2961	59,22	0,0605
26. V.		0,1856	37,12	0,0682
28. V.		0,3396	67,92	0,0537

Ist nun diese eigentümliche Nachwirkung der Bittermittel lokal oder resorptiv? Zur Beantwortung dieser Frage wurde dem einen Hunde per os die als wirksam erprobte Menge Quassiin gegeben. Die Resorption in der Dünndarmschlinge blieb hiedurch unbeeinflusst. Ebenso die Sekretion. Die Wirkung muss daher lokal sein.

Resorptionsversuch, bei dem zugleich Quassiin sulf. per os gegeben wurde.

Hund IV. — Eingeführt 50 c.c. 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,3 % CO_3Na_2.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %	ClNa-Ausscheidung
6. VI. 1899		0,2191	43,82	—
8. VI.	Quassiin sulf. in die Fistel 0,03 %	0,2327	46,54	—
10. VI.		0,2777	55,54	—
12. VI.		0,2179	43,58	0,0436
14. VI.		0,1422	28,44	0,0612
16. VI.		0,2293	45,86	0,0442
18. VI.	Quassiin per os 0,03 %	0,2138	42,76	0,0428
20. VI.		0,2116	42,32	0,0452

Ferner wurden Versuche angestellt um zu sehen, welche Zeit verstreichen muss, bis diese Nachwirkung der Bittermittel auftritt. Es wurde je 24 Stunden vor dem Resorptionsversuche Brunnenwasser resp. das Bittermittel in die Dünndarmschlinge eingeführt; auch bei dieser Versuchsanordnung war die Wirkung da.

Resorptionsversuch mit Quassiin sulfuric.

Hund V. — Der Resorption von 1 % Traubenzucker und 0,3 % CO_3Na_2 ging jedesmal 24 Stunden voraus ein Einlauf von 50 c.c. Brunnenwasser (resp. Brunnenwasser mit 0,03 Quassiin); nach 1/4 Stunde wurde Brunnenwasser (resp. Quassiin) mit 200 c.c. Brunnenwasser von 40° C. ausgespült.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %
23. VIII. 1899		0,3162	63,24
25. VIII.		0,3141	62,82
27. VIII.	Quassiin sulfuric. 0,03 %	0,3464	69,28

Aber auch schon nach einer Stunde war die Wirkung des Bittermittels zu konstatieren.

Resorptionsversuch mit Quassiin sulfuric.

Hund III. — Versuch wie vorher; nur dass statt 24 h., 1 h. vorher Brunnenwasser resp. das Bittermittel eingeführt wurde.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %
28. VIII. 1899		0,2644	52,88
30. VIII.		0,2749	54,98
1. IX.	Quassiin sulfuric. 0,03 %	0,3141	62.82

Nach Fertigstellung dieser Arbeit fand ich eine Abhandlung von REICHMANN (1) über die Wirkung der Bittermittel auf den Magen, deren Ergebnisse mit den meinen eine gewisse Aehnlichkeit haben. Es wies für die bitteren Infuse nach, dass sie mit den Speisen zugleich aufgenommen die Magenverdauung beeinträchtigen, während sie die Sekretion nicht beeinflussen. Werden sie aber bei nüchternem Magen eingenommen, so wird, nachdem das Mittel aus dem Magen verschwunden ist, die Sekretion des Magensaftes erhöht.

Zeigen nun andere Mittel, wie ätherische Oele, scharfe Gewürze, von denen VON SCANZONI (2) in gewissen Konzentrationen einen fördernden Einfluss auf die Resorption des Traubenzuckers nachgewiesen hat, ebenfalls diese nachhaltende Wirkung?

Ich verwandte zuerst Zimmtöl, 3 Tropfen auf 100 c.c. Lösung. Es zeigte sich, dass die Resorption vermindert wurde, dagegen die Sekretion anstieg. Dieses Absinken der Resorption ist durch die zu grosse Menge des zugesetzten Zimmtöls verursacht, worauf schon VON SCANZONI hinwies.

Resorptionversuch mit Zimmtöl.

Hund V. — Eingeführt wurden 50 c.c. der 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,3 % CO_3Na_2.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %	ClNa-Ausscheidung
22. V. 1899		0,2796	55,92	0,0509
24. V.	Zimmtöl (3 Tr. : 100)	0,2033	40,66	0,0621
26. V.		0,2242	44,84	0,0572
28. V.		ca. 0,265	ca. 53	0,0539

Kleine Gaben Zimmtöl führten zu der erwarteten Steigerung der Traubenzuckerresorption. Dieselbe betrug 5 % — von 62 % auf 67 %. Sie hielt aber nicht an.

Im folgenden Versuche nach 2 Tagen Pause war die Resorption wieder normal — 61 %.

Resorptionsversuch mit Zimmtöl.

Hund V. — Eingeführt wurden 50 c.c. der 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,3 % CO_3Na_2.

(1) Zeitschr. für klin. Med., Bd. 14, 1888.

(2) Zeitschr. für Biologie. Bd. 32, p. 361.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %	ClNa-Ausscheidung
3. VI. 1899		0,3102	62,04	0,0542
5. VI.	Zimmtöl (1 Tr. : 500)	0,3141	62,82	0,0538
7. VI.		0,3376	67,52	0,0552
9. VI.		0,3056	61,12	0,0558

Endlich wurden auch mit Chininum sulfuricum, einem Körper, der seinem Geschmacke nach auch den Bittermitteln beizuzählen wäre, Versuche angestellt. Der bittere Geschmack des Chinins steht aber dem der eigentlichen Bittermittel weit nach.

Die Versuche ergaben eine Steigerung der Resortion wie man sie bei ätherischen Oelen und scharfen Gewürzen findet — keine nachwirkende Resorptionserhöhung. Die einmal der Eingabe des Chinins nachfolgende Resorptionsverminderung scheint zufällig zu sein.

Resorptionsversuch mit Chininum sulfuricum.

Hund IV. — Eingeführt wurden 40 c.c. der 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,3 % CO_3Na_2.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %
24. II. 1900		0,1943	48,58
26. II.		0,1991	49,77
28. II.		0,2026	50,65
2. III.	Chininum sulfuricum 0,1 %	0,3146	78,65
4. III.		0,2013	50,33
6. III.	Chininum sulfuricum 0,2 %	0,2730	68,25
8. III.		0,1629	40,73
10. III.		0,1838	45,95
12. III.	Chininum sulfuricum 0,5 %	0,2509	62,73
14. III.		0,2074	51,84

Es wäre vom grösstem Interesse dieselben Verhältnisse auch für die Eiweissresorption nachzuweisen. Hiebei wären die Proteine zu wählen, die den Darm am wenigsten reizen und das sind nach früheren Untersuchung Hühnereiweiss und das Natriumsalz des Caseineiweisses, die Nutrose. Die Versuche waren aber nicht möglich, da die normalen Schwankungen der Resorption hiehei viel zu bedeutend ausfielen. Dieselben sind bedingt durch die Notwendigkeit des langes Verweilens der Lösung im Darm und die damit verbundene Beunruhigung des Tieres, dann aber auch durch die infolge der grossen Menge Spülflüssigkeit verursachten Reizung.

Eine Erklärung dieser Wirkung der Bittermittel ist mir nicht möglich. Sehr auffallend ist, dass diese Erscheinung nur an Hunden mit frisch angelegten Fisteln auftritt. Sobald mit denselben mehrere Versuchsreihen angestellt waren, blieben sie aus. Es macht den Eindruck, als wenn bestimmte Gewebselemente dieselben bedingten, die mit der allmählich fortschreitenden Atrophie eines solch ausgeschaltenen Darmstückes zu Grunde gingen. Es könnte hiedurch die eventuelle Annahme SCHMIEDEBERG's gestützt werden, dass die Bitterstoffe auf gewisse in der Magenwandung eingebettete, vielleicht nutritiven Zwecken dienende Nervenelemente einen analogen Einfluss haben wie auf die Geschmacksnerven.

Es ergaben sich also aus dieser Arbeit folgende Punkte:

1. Bittermittel, Zuckerlösungen zugesetzt, verändern die Resorptionsfähigkeit des Darmes nicht sogleich. Auch üben dieselben meist keinen sofort einsetzenden Einfluss auf die Sekretion aus.

2. Dagegen wird Resorption und Sekretion gesteigert, wenn die Bittermittel 1 Stunde vor dem Resorptionsversuche in den Dünndarm gelangen.

3. Diese Erhöhung von Resorption und Sekretion kann bis zum 4. Tage anhalten.

4. Die Wirkung der Bittermittel ist eine lokale.

5. Sie scheint eine spezifische zu sein.

München, März 1902.

Versuch einer physikalischen Biologie mit besondrer Berücksichtigung der Giftwirkung und des Giftschutzes

VON

Dr MED. WALTHER FÜNFSTÜCK,
4. Arzt der Provinzial-Irrenanstalt zu Freiburg in Schlesien.

(Fortsetzung, cfr. p. 25.)

Es soll jetzt untersucht werden, welchen Einfluss die Persistenzzeit der Radicale der Giftfestigkeit 1. Art (oder allgemein ausgedrückt der Partialmechanismen einer Gewohnheit) besitzt. Wären dieselben unbegrenzt, auch ohne functionellen Gebrauch, stabil und beziehungslos, so wären die z. T. erheblichen Abstinenzerscheinungen rätselhaft. In Wirklichkeit werden sie aber mindestens zum Teil nicht unbegrenzt lange unverändert bleiben, sei es, dass sie wegen Mangels an absoluter Specificität andre productive Functionen übernehmen, oder provisorisch oder definitiv geschlossen werden, sei es, dass sie durch Einwirkung der nächsten Umgebung zur Auflösung, zum Zerfall und zur Rückkehr in die Hauptformel kommen. Die im Verlaufe einer Giftgewohnheit oder andern Gewohnheit liegenden Intervalle werden aber vielleicht einen entscheidenden Einfluss haben auf die Auslese der Gewohnheitsradicale nach der Zeit ihrer intacten Persistenz. Jedes Intervall von bestimmter Dauer würde alle fertigen oder in der Bildung begriffenen Radicale von entsprechend geringerer Beständigkeit zum Verschwinden oder zur Rückbildung bringen und es würden dadurch in der nächsten Functionsserie die früheren stabileren und deshalb noch bestehenden Radicale noch mehr ausgeschliffen werden, und unter den neu hinzukommenden Radicalen würden wiederum die labileren verschwinden und die stabilen beibehalten werden u. s. f.

Zum experimentellen Nachweis eines derartigen Verhältnisses könnte man gleichartigen Tieren 1 *a* Gift *n* mal bald an *n* aufeinander folgenden

Tagen geben, bald jede Dosis jeweils am übernächsten, 3., 4., u. s. f. Tage. Am Ende dieser *n* Dosen könnte man die bei den einzelnen Gliedern der Reihe auftretenden Realterationen vergleichen und nach einem mehr weniger langen Intervalle nun durch Einführung neuer gleicher oder höherer Dosen die neu hinzukommenden Alterationen vergleichen und zusehen, ob wirklich bei den letzten Gliedern der Reihe durch Auswahl der beständigsten Radicale die Realterationen nach der n^{ten} Dosis und die nach Beendigung des Abstinenzintervalles neu auftretenden Alterationen weit geringer sind, als bei den ersten Gliedern der Reihe. Bei Richtigkeit obiger Annahme würde aber die Grösse der Realterationen der Grösse der neuen Alterationen einigermassen entsprechen müssen.

Andrerseits würden schnell aufeinander folgende Giftschläge eine Auslese derjenigen Radicale bewirken, welche die schnellste Function, speciell den schnellsten Ersatz der Antienergie besitzen. Zum Nachweis eines derartigen Verhaltens könnte man in einer der obigen ähnlichen Versuchsreihe die Giftdosen bei den einzelnen Gliedern bald mehr, bald weniger zusammendrängen und am Ende der Serien die bei einer erheblich grösseren Dosis auftretenden Alterationen vergleichen.

Die Radicale schnellster Function werden aber nicht durchweg mit den beständigsten Radicalen identisch sein. Radicale mit kurzer Bildungszeit werden wohl stets bevorzugt werden. Die Bildungszeit der Radicale könnte aber von besonders grossem Einflusse dann sein, wenn sie in bestimmten Beziehungen zu der Schnelligkeit ihrer Function oder zu ihrer Beständigkeit stände.

Wir sehen mithin, dass in dubio für eine zu erzielende Giftgewohnheit 1. Art und vielleicht für alle synergetischen (und auch diaergetischen, s. u.) Gewohnheiten 1. Art alternierende Serien und Intervalle die günstigste Auswahl der Radicale bewirken und somit ein Gewöhnungsoptimum darstellen würden.

In der That erwerben wir ja auch die meisten unserer Gewohnheiten und Uebungen auf diese Weise. Die subjectiven und objectiven Ermüdungs- und Alterationserscheinungen würden aber darnach als an sich sehr vage Symptome keinen zuverlässigen Indicator für ein Ueberschreiten des Gewöhnungsoptimums abgeben können. Diese Betrachtung würde sich ebenso wie frühere von der Radicalhypothese abtrennen lassen. Man würde, allgemein ausgedrückt, sagen können: Für den Fall, dass Partialmechanismen verschiedener Functionsschnelligkeit und verschiedener Beständigkeit eine Gewohnheit in einem vielzelligen Organismus bedingen, werden bei Gewöhnung mit raschfolgenden Giftschlägen die Mechanismen

schnellerer Function, und bei Gewöhnung mit Intervallen die beständigeren Mechanismen eine Auslese erfahren.

Auch das Verhältnis der Zahl der Radicale zur Höhe der Giftdosen bei verschiedenen fertigen Giftgewohnheiten derselben Giftart, aber von verschiedener Giftgrösse wird einer annähernden Schätzung zugänglich sein, indem man allmählich in arithmetischer Progression die Giftdosen steigen lässt, jede Steigerung vor einer neuen Zulage jeweils bis ins Gleichgewicht verfolgt und dann die Alterationsunterschiede vergleicht. Die Zahl der Radicale wird nicht in demselben Verhältnisse zunehmen, wie die Giftgrössen, da selbst bei plötzlicher Giftzufuhr eine allmähliche Verteilung des Giftes im Organismus erfolgt und damit den bereits fertigen Radicalen Gelegenheit zu verhältnismässig längerer und grösserer Umsetzung gegeben ist; da vielleicht ferner die bereits bestehenden Radicale immer noch functionstüchtiger werden, und da eventuell allmählich immer schwerer angreifbare Antienergie engagiert wird. Doch werden die daraus folgenden Zahlenverhältnisse der Radicale nicht ohne weiteres in den Alterationen zum Ausdruck kommen, da bei verschiedenen, sowohl mit gleicher oder gleichverwandter als auch mit schwerer angreifbarer Antienergie erfolgenden Synergismen wegen der jeweils verschiedenen Verbindungen der Antienergie die Alterationsgrössen sehr verschieden sein können. Man wird deshalb diese Steigerungsversuche sehr lange und weit ausdehnen müssen, um vorübergehende Schwankungen in der Alterationskurve erkennen zu können und wird ferner in verschiedenen Versuchen die Anfangsdosen und die späteren Giftzulagen verschieden gross wählen, bei demselben Versuch aber natürlich immer dieselbe Giftzulage nehmen müssen. Durch genaue Vergleichung und Beurteilung der verschiedenen Alterationskurven wird man dann die einzelnen erwähnten Einflüsse deutlicher erkennen können, da dieselben sich bei verschiedenem Giftquerschnitt, verschiedener Giftsteigerung und verschiedener Dauer der Gewöhnung z. T. in jeweils verschiedener, z. T. in stets gleicher Weise äussern würden, und man wird dadurch auch das Verhältnis der Radicalzahlen zu den Giftquerschnitten einigermassen abschätzen können. Die Curve einer bestimmten Giftart, -menge und -steigerung wird aber vielleicht bei einer bestimmten Tierart eine bestimmte, differentialdiagnostisch verwertbare Form annehmen.

Man könnte auch das eine Mal eine bestimmte Giftgrösse plötzlich und dauernd einführen, das 2. Mal bei einem gleichen Tiere allmählich bis zu dieser Giftgrösse vorgehen und nach Erreichung des Gleichgewichtes in beiden Fällen darauf eine gleich grosse Giftdosis superponieren. Die

nunmehrigen Alterationen werden dann vielleicht im ersten Falle geringer sein, vorausgesetzt, dass durch die plötzliche Gifteinfuhr die Constitution des Tieres nicht gelitten hat.

In ähnlicher Weise wäre zu untersuchen, welcher Bruchteil einer Giftmenge nach Erzielung einer bestimmten Giftgewohnheit notwendig dauernd, resp. welcher Teil in bestimmten Intervallen zugeführt werden muss, um ein Schwinden (resp. eine Dislocation, s. u.) der Radicale zu verhindern, um also zu verhindern, dass bei einer späteren Zufuhr der früheren, altgewohnten Giftmenge Alterationen auftreten, indem man nach Erzielung einer bestimmten Giftgewohnheit bei einer Reihe gleicher Tiere nun während eines längeren Zeitraumes bei dem 1. Tiere gar kein Gift einführt, bei den folgenden Gliedern der Reihe jeweils grössere Dosen dauernd resp. intermittierend giebt, und am Ende des Zeitraumes die eventuellen, bei der altgewohnten Dosis auftretenden Alterationen vergleicht.

Vielleicht wird auch die Beständigkeit der Gewohnheiten verschiedener Grösse sehr verschieden sein dann, wenn verschiedene Zellen, oder bei radiärem Bau der Zellen deren verschiedene Sectoren bald gleichmässig, bald ungleichmässig vom Gifte ergriffen sind. Bei ungleichmässigem Ergriffensein werden vielleicht durch gegenseitige Beeinflussung der Zellen resp. der Zellsectoren Gleichgewichtsstörungen und -schwankungen entstehen und zwar bald in der Richtung einer restitutio ad integrum, bald in der einer solchen entgegengesetzten, oder es könnten auch dauernde neue Gleichgewichts- oder Immunitätsverhältnisse oder dauernde Synergismen hinzutreten. Ein gleichmässiges Ergriffensein der Zellen wird eine restitutio ad integrum viel schwerer eintreten lassen, als ein ungleichmässiges; es wird vielleicht ein Optimum quoad consuetudinem darstellen, aber kein absolutes Optimum. In der eventuellen Möglichkeit einer Restitution bei ungleichem Ergriffensein der Zellen durch deren Beziehungen unter einander würde aber auch ein Vorteil der Vielzelligkeit gegenüber den Einzelligen liegen. Durch derartige Differenzen in der Art der Verteilung der Radicale könnten aber auch Differenzen in ihrem Bau und ihrer Functionsfähigkeit entstehen.

Auch auf dem Gebiete der productiven Functionen des Nervensystems werden die Beziehungen von entwickelten und unentwickelten, sonst aber gleichartigen Partialmechanismen und Zellen zu einander eine Rolle spielen. Es wird sich z. B. eine vollendete Uebung eines Fingers viel schwerer erzielen und erhalten lassen, als eine Uebung aller Finger. Viele Irradiationserscheinungen werden durch derartige Beziehungen der Zellen untereinander erklärt werden können.

Es sollen jetzt die Beziehungen verschiedener Gewohnheiten untereinander untersucht werden. Verschiedene Gewohnheiten können sich gegenseitig begünstigen, oder beeinträchtigen resp. ausschliessen oder ganz unbeeinflusst lassen. Im ersten und zweiten Falle können sie sich ausserdem gegenseitig vertreten. Man wird im besonderen zu unterscheiden haben einen Einfluss früherer Gewohnheiten und Gewöhnungen auf spätere, einen solchen späterer auf frühere und einen einseitigen oder wechselseitigen Einfluss zweier oder mehrerer gleichzeitiger Gewöhnungen oder gleichzeitig gebrauchter Gewohnheiten. Es können also zwischen 2 Gewohnheiten einseitige und wechselseitige, gleichzeitige und ungleichzeitige Beziehungen bestehen.

Die zugehörigen Versuche könnte man so anstellen, dass man immer neue, bald kurze, bald lange Reihen von chemischen (und auch andern) Gewohnheiten in jeweils neuer Zusammensetzung und Reihenfolge sich voll entwickeln lässt und dann zusieht, von welcher Art und Ausdehnung die gegenseitigen oder einseitigen Einflüsse sind. Ferner könnte man mehr weniger unvollständige Gewöhnungen auf einander folgen lassen, oder 2 und mehr Gewöhnungen zu gleicher Zeit beginnen, oder im Verlaufe einer 1. Gewöhnung eine 2., und darauf eine 3. superponieren, oder Zeiten und Werte vollentwickelter Gewohnheiten mit solchen von späteren Gewöhnungen in gesetzmässiger Weise combinieren, oder Serien einer 1. Gewöhnung auf Serien oder Intervalle einer 2. Gewöhnung superponieren, u. dergl. Combinationen mehr.

Im Anschluss an die früheren Wahrscheinlichkeitsannahmen könnten derartige Beziehungen zweier Gewohnheiten einmal darauf beruhen, dass die 2. Gewohnheit die Radicale (Partialmechanismen) der ersten benutzt und zweitens darauf, dass die Entwicklung der 2. Gewohnheit räumlich dicht neben der ersten stattfindet. Für letztere Annahme spricht die Wahrscheinlichkeit, dass durch die Differenzierung einer Gewohnheitsgruppe oder Productionsgruppe (so sollen in Zukunft Radical und Antienergie zusammen genannt werden) die Ausbildung einer chemisch conträren und complementären 2. Gewohnheitsgruppe in der Nachbarschaft erleichtert werden könnte, d. h. dass unter und aus den dem 1. Radical und der 1. Antienergie benachbarten Energien sich ein chemisch verwandtes (nicht ähnliches) 2. Radical und eine verwandte 2. Antienergie unter dem Einflusse eines zugehörigen 2. Synergeticons leichter differenzieren könnten, als an irgend einem andern Orte, wo selbst unter sonst gleich günstigen Bedingungen doch der differenzierende Einfluss von seiten der 1. Productionsgruppe fehlt. Es würde in einem solchen Falle auch eine

gewisse Gegensätzlichkeit der beiden Synergetica vorhanden sein müssen. Ferner spricht für diese Annahme die Thatsache, dass bei psychischen Productionen durchweg das Contrarium eine so grosse, wesentliche Bedeutung besitzt, dass der Gedanke an eine räumliche Verknüpfung nahe gelegt wird. Ferner wird, wenn in einem Organismus Radicale einer bestimmten Art ausgebildet sind, in dubio die nächste Nachbarschaft der Radicale für Bildung von neuen Radicalen ebenderselben Art bei eventueller Steigerung der Gewohnheit weniger in Betracht kommen, als irgend ein andrer Ort, weil jedes Radical die Ansammlung des Synergeticon in seiner nächsten Umgebung durch successive Productbildung verhindern, also das Material für eine neue Radicalbildung absorbieren wird. Radicale derselben Art würden sich also gegenseitig bis zu einer gewissen Entfernung ebenso ausschliessen, wie die einzelnen Blutgefässcapillaren, Drüseneinstülpungen, die Gefässbündel der Pflanze u. s. w. Die Nachbarschaft eines Radicals käme also nur für Bildung andersartiger Radicale in Betracht. Dagegen könnte die Umgebung eines sich entwickelnden Radicals, sobald sie am status nascendi (s. u.) desselben participiert, als locus minoris resistentiae eine Prädilectionsstelle für die Entwicklung von andersartigen und gegensätzlichen Radicalen abgeben. Möglicherweise könnte eine derartige Beeinflussung der Nachbarschaft auch durch die Function eines bereits stabilisierten Radicals (einer Productionsgruppe) stattfinden. Ferner spricht für die Annahme von der räumlichen Vereinigung chemisch complementärer Radicale die Thatsache, dass die Fermente sich so schwer isolieren lassen, dass neben den hauptsächlichen Productionen in geringerem Masse fast immer die Bildung von sehr differenten Nebenproducten einhergeht, die mit der sonstigen Specificität der Fermente unvereinbar erscheint. (Siehe vor allem auch später die diaergetischen complementären Gleichgewichtspaare 1. Art.)

Wie es nun zu einem psychischen Begriff oft verschiedene ungleichartige Gegensätze giebt, so könnte auch eine somatische Productionsgruppe nicht nur von solchen complementären sive conträren Gruppen umlagert sein, die unter sich gleichartig sind, sondern auch von ungleichartigen. Es könnte so zwischen 2 oder mehr verschiedenen Gewohnheitsgruppen zu einem stabilen oder mehr weniger labilen Gleichgewichtszustande kommen, sodass die Bildung der späteren Gruppen bis zur Höhe des Gleichgewichtszustandes erleichtert sein könnte, dass dann ferner die einzelnen Gruppen auch ohne Function persistenter sein könnten, als in isoliertem Zustande, dass sich dann vielleicht auch die einzelnen Gruppen in ihrer Function gegenseitig irgendwie beeinflussen.

Dagegen würde ein bestimmtes Radical je nach dem Grade seiner Specificität nur von unter sich gleichen oder ähnlichen resp. stärkeren Antienergieen und eine bestimmte Antienergie nur von unter sich gleichen oder ähnlichen resp. stärkeren Synergetica benutzt werden können. Bei gleichzeitiger Einwirkung würden sich aber diese Antienergieen und Synergetica gegenseitig ausschliessen. Man könnte also sagen : « Les semblables se remplacent ou se repoussent, les extrêmes se touchent. » Doch würde sich diese Gegensätzlichkeit zunächst nur auf die chemische Verwandtschaft der Productionsgruppen und Synergetica untereinander beziehen, nicht auf die Function ; und die zweckmässigste Gegensätzlichkeit wird vielleicht nicht immer eine äusserste sein und bei der Natur der biologischen Moleküle auch nicht immer sein können, sondern oft nur eine mittlere. Sobald aber 2 benachbarte Productionsgruppen je ein funktionelles Optimum bilden würden, würden sie vor den Concurrenten eine Auslese erfahren. Bei der directen Vererbung von derartigen Gruppen in Samen- und Eizelle und bei der Zellteilung könnten solche Gruppencombinationen als besonders zweckmässig ebenfalls zur Auslese kommen.

Auf psychischem Gebiete würde diese Gegensätzlichkeit wohl dadurch eine höhere Bedeutung erlangen, dass den psychischen Begriffen und Vorstellungen wahrscheinlich physikalische Typen bis zu einem gewissen Grade entsprechen (s. später.).

Bei Anstellung der zugehörigen Versuche würde man sich natürlich nicht mit der Gegensätzlichkeit der Gifte allein begnügen dürfen, um die Ausbildung der zweiten Productionsgruppe neben der ersten anzunehmen.

Wenn eine Giftmenge durch vorangehende Gewöhnung an eine æquivalente, andersartige Giftmenge ohne jede Alteration ertragen wird, so ist überhaupt die Benutzung derselben Gruppen sehr wahrscheinlich. Für den Fall, dass während der späteren Gewöhnung an die æquivalente Menge der 2. Giftart zwar noch deutliche Alterationen auftreten, aber geringere, als ohne die 1. Gewöhnung, würde man als Erkennungszeichen die gleichzeitige Function der 1. Gewohnheit herbeizuziehen haben, da natürlich bei Benutzung derselben Productionsgruppe die gewohnte Giftmenge der 1. Gewohnheit plus der æquivalenten, gewohnten Giftmenge der 2. Gewohnheit etwa so wirken müssten wie das Doppelte der æquivalenten Giftmengen, also von neuem Alterationen verursachen müssten, die dann je nachdem mehr der einen oder der andern Giftart entsprechen könnten. Durch einen besondern Versuch wäre festzustellen, ob die Gruppen noch für die 1. Gewohnheit functionsfähig sind.

Während ferner bei Benutzung derselben Gruppen sich im allgemeinen

æquivalente Giftmengen gegenseitig (oder auch nur einseitig, s. u.) begünstigen würden, würden bei Ausbildung von Nachbargruppen die sich begünstigenden Giftmengen kaum je æquivalent sein, da eine primäre Gruppe mehreren secundären Gruppen die Möglichkeit einer Anlagerung und Differenzierung gewähren kann.

Es würden also z. B. bei Erleichterung der 2. Gewohnheit durch Benutzung und eventuelle Umformung derselben Gruppen nach Ueberschreiten der der 1. Giftmenge æquivalenten 2. Giftmenge Alterationen auftreten, die so gross sein würden, als ob nur Gewöhnung an die betreffende Menge der 2. Giftart vorausgegangen wäre. Dagegen würde bei der Bildung von Nachbargruppen die Begünstigung der 2. Gewohnheit bis weit über die aequivalente Menge hinausgehen können. Umgekehrt würde dann, wenn man diese 2. Gewohnheit zuerst hervorruft und nach ihr die 1. Gewohnheit, nun die Begünstigung dieser bis über die æquivalente Menge hinaus gehen.

Ferner würden bei Bildung von Nachbargruppen bis zur Höhe eines Gleichgewichtszustandes zwar abgekürzte, aber immerhin typische Alterationskurven entstehen müssen. Endlich würde eine wechselseitige Erleichterung oder Veränderung der beiderseitigen Functionen mehr auf Nachbargruppen schliessen lassen, während einer einseitigen Aenderung der 1. Function durch die zweite wahrscheinlicher eine Benutzung derselben Gruppen verbunden mit deren Umgewöhnung entsprechen würde.

Man wird vielleicht feststellen können, in welchem Verhältnisse die Zahlen der Productionsgruppen verschiedener Gewohnheiten, von denen jede mindestens von einer andern begünstigt wird und keine die Gruppen einer andern benutzt, zu einander stehen, indem man die Reihenfolge der Gewohnheiten, die Giftmengen u. s. w. in jeder Weise in Reihenversuchen wechseln lässt.

Man könnte vielleicht für derartige Gewohnheiten eine Art von Strukturformeln aufstellen, welche die Art und Zahl der Combinationen veranschaulichen würden.

Diese Ueberlegungen sind mit der Molekularhypothese gut vereinbar, aber von ihr unabhängig; sie sind auch von der Radicalhypothese grösstenteils abtrennbar. Man würde die zugehörigen äusserst schwierigen Untersuchungen nicht ganz von der Hand weisen können, weil man durch sie neue therapeutische Directiven gewinnen könnte, weil man dadurch eventuell lernen könnte, durch Adjuvantia im wahren Sinne des Wortes indicierte Gewöhnungen an Medicamente zu unterstützen oder möglich

zu machen oder normale biologische Productionen zu verstärken, weil man ferner auf diesem Wege Vorgänge genau kennen lernen könnte, die auch bei den productiven Gehirnfunctionen vorkommen, und weil man für etwaige zweckmässige Combinierungen von Gewohnheiten jeder Art bei Mensch, Tier und Pflanze wichtige allgemeingültige Anhaltspuncte gewinnen könnte. Endlich könnte man vielleicht auf diesem Wege zum 1. Male die räumliche Differenzierung chemischer Energie mit Sicherheit nachweisen.

Einfacher werden diese Versuche an Einzelligen oder einfach gebauten Tieren und Pflanzen sein. Doch werden wegen der allmählichen Auslese der Radicale im vielzelligen Körper und wegen der Gleichgewichts-beziehungen der Zellen untereinander die Verhältnisse auch bei den am höchsten stehenden Organismen relativ einfache sein.

Wenden wir uns jetzt zur Besprechung der Ausdehnung der Function der einzelnen Productionsradicale resp.-gruppen. Wären Radical, Antienergie und Synergeticon stets einfache chemische Körper, so würde jedes Synergeticon mit stärkrer chemischer Affinität zur Antienergie, als das Radical besitzt, mit dieser ein Product bilden können und es würden sich viele Antienergieen an ein Radical anlagern können. Es würde die Stellung in der chemischen Verwandtschaftsreihe allein entscheidend sein, es würden jeweils nur alle die Chemikalien, die schwächer sind, als das Radical (resp. als die bereits angelagerte Antienergie), von der Production (resp. von der Anlagerung an das Radical als Antienergie) ausgeschlossen sein; derartige Radicale und Antienergieen würden also dann Universal-radicale und -antienergieen darstellen und eine specifische Function würde unmöglich sein.

Nun ist aber bei hochcomplicierten chemischen Körpern, wie den Fermenten, eine äusserst specifische Function nachgewiesen. Schon durch eine höhere Valenz mit Bildung von Seitenketten wird der Kreis der anlagerungsfähigen Energieteilchen (Atome) ein etwas engerer werden. Doch wird auch dadurch schwerlich eine völlige Specificität entstehen können. Wohl erst durch eine Mehrzahl von Beziehungen zwischen 2 chemischen Körpern, durch eine Mehrzahl von Brenn- oder Berührungs-puncten wird eine ungestörte Specificität möglich sein. Ebenso wie der Bart eines Kunstschlüssels zugleich oder nach einander mit verschiedenen Berührungspuncten (oder -flächen) correspondierende Puncte des Schlosses angreifen muss, um den Verschluss zu lösen, so würde ein hochcompliciertes Molekül vielleicht auch erst durch einen gleichzeitigen oder successiven Angriff auf bestimmte Puncte (Atome) von seiten correspon-

dierender Puncte eines 2. ähnlich constituierten Moleküls aufgeschlossen und bindungsfähig gemacht werden. Die Ermöglichung ungestörter specifischer Productionen würde also auch einen Grund für die Compliciertheit biologischer Moleküle bilden.

Es könnte nun bemerkenswert erscheinen, dass viele solche Moleküle so enorm compliciert gebaut sind, und dass andrerseits doch die Zahl der als Componenten (Atome) benutzten verschiedenen chemischen Energiearten verhältnismässig so überaus gering ist. Diese Erscheinung könnte aber wiederum den Gedanken nahelegen, dass nicht ein unendlich mannigfaltiger Bau des Moleküls an sich das Notwendige und Zweckmässige ist, sondern dass es nur darauf ankommt, auf einfachste Weise eine ausreichend grosse Zahl von Berührungspuncten zu schaffen, und dieser Zweck würde bereits erreicht werden, wenn von wenigen verschiedenartigen, aber je in der Mehrzahl befindlichen Energieteilchen (Atomen) vielatomige Moleküle gebildet werden.

Losgetrennt von der Molekularhypothese würde für diese Verhältnisse der Ausdruck gelten können : Ausschliessliche Beziehungen zwischen 2 Chemikalien sind nur möglich, wenn beide Energiecomplexe darstellen, wenn sie nur durch Angriff mehrerer Beziehungen umsatzfähig werden und die beiderseitigen Beziehungen sich correspondieren, ohne dass die sonstigen differenten Componenten der Chemikalien an sich eine wesentliche Bedeutung für die Specificität hätten.

Gerade diese Ueberlegungen würden aber dafür sprechen, dass die einzelnen Energieteilchen eine räumlich differente Verteilung haben, denn sonst hätten ja derartige Compositionen keinen ersichtlichen Zweck. Je nach Art und Zahl der Beziehungspuncte würde man eine ganze Reihe von Graden von Specificität unterscheiden können.

Der Grad der Specificität zwischen Radical und Antienergie wird aber nicht notwendig derselbe sein, wie der zwischen Antienergie und Synergeticon. Bei teilweiser Specificität könnten von einem Radical verschiedene Antienergieen und von einer Antienergie verschiedene Synergetica angelagert werden, sodass also z. B. die durch « mehr als 100 Receptorentypen » (EHRLICH) repräsentierte grosse Beziehungsfähigkeit der Blutkörperchen auf einer geringeren Zahl von Antienergien und auf noch weniger Radicalen beruhen könnte, (ganz abgesehen von der Möglichkeit einer kettenweisen Hintereinanderlagerung der Synergetica). Hochspecifische Productionsgruppen würden aber entweder ungestört functionsfähig erhalten bleiben, oder nur eine völlige Zerstörung der Moleküle erfahren können und es würde so verhindert werden, dass

derartige Gruppen resp. Radicale, die um den Preis von langdauernden Alterationen und Gewöhnungen erworben sind, durch Ansatz fremder Synergetica resp. fremder Antienergieen entweder unzweckmässige Productionen leisten oder durch Bildung eines dauernden chemischen Gleichgewichtes geschlossen werden.

Obiges legt aber den Gedanken nahe, dass bei hochspecifischen Productionen, speciell bei Fermentprocessen, die Trennung des Productes vom Radical nicht immer eine spontane, durch chemische Unverträglichkeit zwischen Radical und Synergeticon bedingte ist, sondern vielleicht in vielen Fällen dadurch bewirkt oder beschleunigt wird, dass die Antienergie zum Radical eine stärkere Affinität besitzt, als das Product, und daher dieses verdrängt. Dafür spricht, dass bei Fermentprocessen immer ein Teil des Substrates (der Antienergie) unverwandelt bleibt, und dass der Partialdruck des Productes nicht ohne Bedeutung ist. Das Verhältnis der Partialdrucke von Substrat und Product in der Lösung bei Stillstand der Umsetzung würde einen Schluss auf den Grad der beiderseitigen Affinitäten zum Radical zulassen. In Fällen, wo die Differenz der Affinitäten sehr erheblich erscheint, wird man eine spontane Trennung des Radicals vom Produkt trotz der Compliciertheit der Moleküle als möglich annehmen können. Je geringer die Affinitätsunterschiede sind, um so langsamer würde die Umsetzung verlaufen. (Der Hauptgrund für die Langsamkeit fermentativer Umsetzungen würde natürlich der sein, dass durch wenige Fermentmoleküle eine viel grössere Zahl von Substratmolekülen successive in eine wirksame Uebergangsverbindung verwandelt werden muss. s. o.) Wenn aber die Geschwindigkeit einer bestimmten fermentativen Umsetzung mit Ansammlung des Productes allmählich geringer wird, ohne dass sich der Concentrationsgrad der Lösung durch Aenderung der Gesammtzahl der Moleküle ändert, so würde in diesem Falle eine gewisse Affinität des Radicals zum Product und eine Verdrängung des letzteren durch die Antienergie als sicher anzunehmen sein. Eine Aenderung der Gesammtzahl der Moleküle der Lösung könnte ihrerseits die Umsetzung sowohl verlangsamen, als beschleunigen.

Es wäre wohl möglich, dass viele Synergetica im Reagenzglase nur deshalb dauernd an Blutkörperchen, Bacterien, Körperzellen resp. -zellteile gebunden bleiben, weil das aus ihnen und der jeweilig ergriffenen Antienergie gebildete Product aus Mangel an concurrierender frischer Antienergie am Radicale haften bleibt und dass eine Lostrennung des Productes erfolgt, sobald in vivo oder künstlich im Reagenzglase frische Antienergie dem betreffenden Radical zugeführt wird.

Wir sehen also, dass im Falle einer Affinität zwischen Radical und Product die Giftfestigkeit 1. Art oder productive (synergetische) Reactionsfestigkeit 1. Art eine eigenartige Form annehmen würde. Sie würde nicht mehr in complementärem Gegensatze stehen zur vorübergehenden Immunität 1. Art, sondern in einem gewissen Gegensatze zur Immunität 2. Art, weil eben das Synergeticon dauernd an Ort und Stelle verharrt, falls keine passende Antienergie das Product verdrängt. Doch würde dieser modificierte Typus der Giftfestigkeit 1. Art für einen Giftschutz ebenso zweckmässig sein können, wie der Haupttypus derselben, da eben in beiden Fällen eine der Giftmenge æquivalente Menge Antienergie verbraucht wird.

Für den sehr wohl möglichen Fall, dass das Gift als Antienergie sich an ein Radical anlagert, von diesem eventuell dissociiert wird und darauf ein Synergeticon von seiten des Organismus sich mit ihm (dem Gift) zum Product vereinigt, würde insofern ein Unterschied zwischen beiden Typen bestehen, als im Falle spontaner Trennung zwischen Product und Radical dieses für Aufnahme neuen Giftes frei ist, während im andern Falle ein neues Giftmolekül erst die concurrierende Affinität des Productes zu überwinden hätte, wenn es nicht neue Bahnen einschlagen, d. h. neue Radicale ausschleifen soll.

Nach dieser Abschweifung wollen wir nach der Art des Entstehens jener hochspecifischen Moleküle und Productionsgruppen fragen. Präformierte, für die Entwicklung von derartigen Gruppen geeignete Moleküle werden in grosser Auswahl und in principiell unendlicher Menge durch die Thätigkeit andrer Productionsgruppen entstehen können (s. u. directe und indirecte Vererbung). Gerade die unendliche Productionsfähigkeit der Radicale würde die quantitative Discongruenz zwischen Furchungszelle und fertigem Organismus sehr leicht möglich erscheinen lassen. Sobald nun bei einem dauernden Synergismus Moleküle die Rolle der Antienergie und der Paraæquivalente übernehmen, werden sie in einem vorübergehenden resp. dauernden status nascendi erhalten werden, welcher zweckmässige Anlagerungen und Abtrennungen von Energieteilchen bewirken könnte. Ein sicheres Zeichen für die Bedeutung dieses status nascendi würde es sein, wenn man fände, dass 2 Giftgewohnheiten, die erfahrungsgemäss bei æquivalenten Mengen auf der Function derselben Radicale beruhen, sich bei alternierend combinierter Gewöhnung in etwa gleich guter Weise entwickeln und erhalten, während bei getrennter successiver Entwicklung der beiden Gewohnheiten stets die spätere erleichtert, die frühere erschwert oder vernichtet erscheinen würde.

Vor einer Gesammtübersicht über die Productionsradicale sollen noch die Divisionsradicale besprochen werden. Zunächst ist möglich, dass ein Synergeticon sich mit einer Antienergie vereinigt und nun das Product in eine beliebige Anzahl von Bruchstücken zerfällt, die sich alle oder grösstenteils spontan vom Radical trennen, oder z. T. von neuer Antienergie verdrängt werden könnten. Dabei könnte der eine der beiden Factoren des Productes an Atomzahl viel kleiner sein, als der andere, sodass der Vorgang fast als eine Teilung des grösseren Factors erscheint. Ferner ist es auf Grund früherer Darlegungen möglich, dass eine complicierte Antienergie allein durch Bindung an ein Radical so umgelagert wird, dass sie in einzelne Bruchstücke zerfällt, die teils durch neue Antienergie vom Radical abgetrennt werden, teils sich spontan von ihm trennen könnten. Abgesehen davon, dass zur Function eines Divisionsradicals ein Synergeticon nicht durchaus notwendig wäre, würde also ein principieller Unterschied zwischen ihnen und den Productionsradicalen nicht bestehen.

Man würde sich alle Productions- resp. Divisionsradicale in Reihen geordnet denken können, erstens je nach ihrer Bildungszeit, oder ihrer Persistenzzeit oder ihrer Functionszeit; ferner nach dem Grade der Erschwerung oder Erleichterung der Vereinigung von Antienergie und Synergeticon zum Product; ferner nach der Grösse der Affinität des Productes zum Radical; ferner nach dem Grade der Specificität; ebenso nach der Zahl und Art der Paraæquivalente im weiteren Sinne, vor allem nach der Anlagerung complementärer Radicale; und endlich nach dem Grade der Selbständigkeit.

Die Verteilung der Radicale in einem Organismus je nach dem Grade ihrer Eigenschaften wird eine zweckmässige sein. Und diese zweckmässige Verteilung wird zunächst darauf beruhen, dass durch directe und indirecte Vererbung in jede Zelle und jede Organanlage geeignete präformierte Moleküle und z. T. fertige oder fast fertige Productionsgruppen gelangen; diese primären Anlagen werden durch die Anpassungsfähigkeit der einzelnen Moleküle an alle ihre Exsistenz- und Functionsbedingungen weiter entwickelt werden; von ihnen wird sich durch eine natürliche Auslese der besten Radicale nur das Zweckmässigste erhalten und weiterhin wird später indirect durch panenergetische Gleichgewichts- und Immunitätsbeziehungen der Zellen untereinander noch eine weitere Auswahl des Exsistenzfähigsten und eine Uniformierung resp. Differenzierung der Zellen und der Partialmechanismen stattfinden.

In der Phylogenese werden aber unter den Individuen auch diejenigen

die Oberhand gewonnen haben, deren Furchungszelle durch directe Vererbung die zweckmässigsten Radicale erhielt.

Einige bei der Verteilung der Radicale besonders in Betracht kommende Eigenschaften sollen noch genauer besprochen werden; zunächst der Grad der Erleichterung oder Erschwerung der Productbildung. In demselben flüssigen Medium werden sich natürlich nur echte Fermente als Radicale für 2 direct nicht vereinigungsfähige Factoren entwickeln können. Dagegen wird überall da, wo es darauf ankommt, die vielleicht im Blute kreisende Antienergie energisch an einem bestimmten Orte zu fixieren, um sie daselbst mit einem dort befindlichen, oder dort producierten oder von anderswoher dahin diffundierenden Synergeticon zum Product zu vereinigen, Radicale mit starker Affinität vor anderen den Vorzug haben, selbst auf die Gefahr hin, dass die spätere Productbildung der sonst vielleicht direct vereinigungsfähigen Factoren nicht gefördert, oder sogar erschwert wird.

Auch die Verteilung der Radicale nach der Grösse ihrer Affinität zum Product wird mit Auswahl erfolgen. Geschieht die Trennung des Productes spontan, so wird eine unbegrenzte Umsetzung der Antienergie möglich sein. Wird das Product durch neue Antienergie vom Radical verdrängt, so wird die Umsetzung aufhören, sobald die Differenz der Affinitäten durch umgekehrte entsprechende Differenz der Partialdrucke ausgeglichen ist. Doch wird der letztere Fall wegen des raschen Wechsels der biologischen Flüssigkeitsmedien nur selten eintreten.

Erfolgt endlich drittens die Trennung des Productes vom Radical nur durch stärkere Affinität des ersteren zu einem anderen chemischen Körper, z. B. zu einem 2., in der Nähe befindlichen Radical, so könnte eine gewisse Affinität des Productes zum 1. Radical sogar von Vorteil sein, nämlich dann, wenn das 1. Radical nur für den Bedarf des zweiten zu arbeiten hat. Es würde dann das Product des 1. Radicals, das am 2. Radical die Rolle der Antienergie (oder auch des Synergeticon) übernimmt, nicht unnötig verloren gehen, solange das 2. Radical noch mit Antienergie (resp. die 2. Antienergie noch mit Synergeticon) versehen ist. Dieser dritte Fall dürfte unter anderem bei der Function von Reihen hintereinandergeschalteter Radicale ausgedehnte Anwendung finden. Bezüglich der Entwicklung und Erhaltung solcher Reihen wird man neben den andern schon erwähnten, eine Auslese bedingenden Factoren auch daran denken können, dass unter sonst gleichen Zellen diejenigen, deren Radicale functionell überanstrengt werden, von den andern, besser gestellten Zellen verdrängt werden, dass es also nicht nur ein constitutives

Optimum der Zelle giebt, sondern auch ein functionelles, und zwar auch hinsichtlich der Function von Partialformeln (Partialmechanismen). Es könnten auf diesem Wege schädliche, z. B. durch Autoantitoxication entstandene Ueberproductionen allmählich beseitigt werden.

Ferner werden in einem Organismus überall da, wo viele verschiedene von aussen kommende, oder im Körper selbst entstehende Chemikalien umgesetzt werden müssen, Radicale und Antienergieen mit möglichst wenig specifischer Function die Oberhand gewinnen, während überall da, wo besonders wichtige Productionen ausschliesslich vorkommen, sich nur specifische Radicale erhalten werden.

Die Zahl der Paraæquivalente eines Radicals wird bei Einwirkung eines chemischen Synergeticon immer beschränkt sein (s. u.), doch wird sie der Stärke der Gift- und Gegengiftstösse einigermassen entsprechen. Speciell aus hochcomplicierten Molekülen wird sich schwerlich eine Metamerie der Paraæquivalente ausbilden.

Die vom vollständigen Radical durch Functionieren eventuell losgetrennten Energieen könnten durch Zufuhr von aussen, oder von seiten der zugehörigen Zelle ersetzt werden. Auf diese Weise würde die Selbständigkeit der Radicale eingeschränkt werden. Dieselben könnten auch insofern abhängig von der zugehörigen Zelle sein, als sie, von ihr losgerissen, durch Umlagerung ihre Functionsfähigkeit verlieren; oder, falls dieses nicht geschieht, werden viele Radicale durch Lostrennung von der Zelle schon deshalb ihre Productionsthätigkeit einstellen müssen, weil sie als ehemalige Glieder einer hintereinander geschalteten Reihe von Productionsradicalen eine passende Antienergie (resp. ein passendes Synergeticon) nicht mehr finden. Die Arbeit der Lysine würde also auch dann eine zweckmässige sein, wenn sie die Radicale des fremden Blutkörperchens oder Bacteriums nicht völlig zerstören, sondern nur aus ihrem Zusammenhange lösen.

Im Verlaufe der normalen ungestörten Individualentwicklung eines bestimmten Radicals werden aber allmähliche, characteristische, ganz gesetzmässige Verschiebungen vieler oder aller Eigenschaften eintreten können. Es wird nicht nur die Functionszeit kürzer und die Persistenzzeit und Selbständigkeit grösser werden können, sondern es wird sich vielleicht auch der Grad der Specificität und der eventuellen Erleichterung der Productbildung, ebenso wie der Grad der Affinität des Productes zum Radical nach allgemeingültigen Regeln ändern. Durch besonders specifische accidentelle Einflüsse während der Gewöhnungszeit eines Radicals werden aber umso erheblichere Schwankungen der Eigenschaften eintreten können.

Man wird nun betonen müssen, dass der Vorgang der Stabilisierung in dem oben mehrfach erwähnten Sinne eigentlich den Productionsradicalen als solchen nicht allein zukommt, sondern zunächst nur in Rücksicht auf ihre etwaige Zugehörigkeit zu einer Zelle. Diese Stabilisierung stellt nur einen zweckmässigen und notwendig erfolgenden neuen Gleichgewichts- resp. Immunitätszustand zwischen Partialformel und den angrenzenden, bezüglichen Zellenergieen dar, hat also mit der Productionsthätigkeit als solcher nichts zu thun. Es kann also ein chemisches Molekül als freies Ferment unendliche Umsetzungen bewirken, das nie als Träger einer solchen Function, d. h. als Radical einem Zellverbande angehört hat und diesem gegenüber stabilisiert wurde, sondern vielleicht als Product andrer Radicale (oder auch eventuell durch künstliche chemische Synthese) entstand. Wenn nun bei derartigen freien Productionsmaschinen auch von einer eigentlichen Stabilisierung und Gewöhnung nicht die Rede sein kann, so wird doch auch bei ihnen eine in gewissen Grenzen liegende Anpassung an die Function nicht unmöglich sein, eben wiederum wegen des Einflusses der Stösse von Antienergie und Synergeticon. Dieser Einfluss würde aber natürlich kaum dann zu Tage treten, wenn die Fermente von allen Beimengungen möglichst abgetrennt kein Material für eine etwaige Umformung zur Verfügung haben. Man würde bei allen Zusätzen, welche eine Fermentfunction steigern oder verändern, nicht ausschliesslich an eine allgemeine Dissociation des Substrates (oder eventuell der Radicale selbst) durch den Zusatz zu denken haben, sondern auch an etwaige zweckmässige Umformung der Fermentmaschine selbst, sowohl im Sinne einer Ausschleifung, als auch einer Modellierung. Auch diese Alternative ist von obigen Anschauungen unabhängig. Man würde, allgemein ausgedrückt, zu unterscheiden haben eine Verbesserung oder Veränderung der Maschine und eine besondere Vorbearbeitung des Materials. Eine Zerlegung beider Vorgänge würde möglich sein deshalb, weil die ersteren Einflüsse mehr specifische, quantitativ unproportionale und persistierende, die letzteren mehr allgemeine und quantitativ correspondierende sein würden.

Derartige freie Fermente finden im Verdauungskanale der höheren Organismen gleichsam als Avantgarde der Productionsmaschinen eine äusserst zweckmässige Verwendung. Es wird auf diese Weise eine passende Verwandlung und Uniformierung der mannigfaltigen Nahrungszufuhr bewirkt, ohne dass die Zellen selbst in directen Synergismus kommen.

Doch wird im allgemeinen für die hochstructurierten Productionsradicale ein Anschluss an eine Zellformel eine gesichertere, von unzweck-

mässigen Alterationen freiere Exsistenz bieten und auch vor allem eine grössere Gewähr für geeignetes Material zu specifischer Anpassung. Falls im vielzelligen Körper productive Zellen eine traumatische Läsion erfahren, so würde ein Untergang der Radicale von Vorteil sein, weil dadurch verhindert würde, dass altgewohnte Umsetzungen mit den Bruchstücken nach unzweckmässigen Stellen übertragen werden.

Specifische, den localen Bedürfnissen angepasste Productionsradicale würden aber den enorm differenten Bau eines vielzelligen Organismus und seine Entwicklung verständlich erscheinen lassen. Nimmt man an, dass jede Zelle, jedes Gewebe, jedes Organ ihre besonderen Handwerker haben, so wird auch ein Ersatz bei Läsionen nicht so wunderbar erscheinen. Als Ergänzung zu früheren Ausführungen werden wir jetzt sagen können, dass die biologische Maschine gerade durch diese ihre eigenen Handwerker allen chemisch-physikalischen Maschinen überlegen ist. Sie ist von ihrer Zufuhr nicht so wahllos abhängig, wie ein chemisches Niederschlagsgebilde, sie besitzt auch nicht nur die Fähigkeit einer bestimmten Formentwicklung und die Möglichkeit, eine eventuelle Anlagerung anzunehmen oder abzulehnen, wie ein Krystall, d. h. ihre Zunahme und Ausbildung entsteht nicht allein (s. u.) durch directe Apposition, sondern sie zimmert sich aus fremdem Rohmaterial ihre eigenen kunstvollen Bausteine zusammen. Da man nicht glauben kann, dass durch die successiven Teilungen der Furchungszelle jeweils successiv die Zahl der für eine Zellexsistenz unbedingt notwendigen Radicale um die Hälfte abnimmt, wird man auch eine Vermehrung derselben annehmen müssen. Diese wird aber wegen der erforderlichen Gleichheit der Zellen zugleich eine möglichst genaue Verdoppelung jedes einzelnen oder wenigstens eines bestimmten Teiles der Radicale sein müssen. Sie wird also nicht durchweg durch Production von seiten der ursprünglich vorhandenen Radicale stattfinden können, sondern nur insoweit, als die zu verdoppelnden Radicale selbst ein Product von andern zugehörigen Radicalen sind oder sein können, da durch Production nie etwas Gleiches, sondern immer nur etwas Neues entstehen kann. Der Rest hingegen, den wir als den eisernen Bestand der Zelle, als ihre Cardinalradicale bezeichnen wollen, würde durch appositive Anlagerung je eines jeweils symmetrischen, sonst aber gleichen Moleküls und durch dessen nachherige Trennung vom ursprünglichen Radical entstehen müssen. Durch Production könnte wohl zufällig ein Radical α ein Molekül β producieren, das einem Radical b gleich wäre und dieses letztere könnte zufällig ein Molekül α producieren, das dem Radical a

gleich wäre, u. s. f. Doch erscheint eine genaue Verdoppelung einer grossen Reihe von anpassungsfähigen, also veränderlichen Radicalen durch eine derartige inverse Production fast unmöglich. Dagegen würde die Verdoppelung durch Anlagerung von symmetrischen Gegenstücken in ihrer Eigenart in der Biologie durchaus nicht isoliert dastehen. Es werden die Aneinanderlagerung der einzelnen Moleküle, der genaue Ersatz lädierter Zellsectoren entsprechend der Form intacter, der Auf bau ganzer Organe und Organismen, oder allgemein alle biologischen Compositionen wesentlich nach symmetrischen resp. radiären Gleichgewichtsgesetzen erfolgen. Und ebenso werden auch alle spontanen Teilungen, Dispositionen biologischen Materials, wie z. B. die Zellteilung, die embryologischen Furchenbildungen und Abschnürungen nach jenen Gesetzen stattfinden. Ebenso nun, wie ein Krystall nicht in allen Richtungen wird gleichmässig auswachsen können, wenn er an einem andersartigen Körper adhäriert, ebenso werden sich die Cardinalradicale der Zelle auch nicht in der Stellung der früheren Function verdoppeln können, sobald sie in dieser mit differenten Gebilden zusammenhängen. Dagegen erscheint es wahrscheinlich, dass in einer Lösung alle frei beweglichen oder schwebenden und einseitig different gebauten Moleküle oder Molekülgruppen bei Anwesenheit von geeignetem Baumaterial mehr weniger zu symmetrischen oder radiären Gebilden auswachsen. (Man könnte so auch rein chemische Polymerisationen erklären.)

Es ist nun sehr wohl möglich, dass die einer Kernteilung vorangehende Auflösung der bisherigen Kernstructur ein allseitiges symmetrisches Auswachsen der Radicale ermöglicht, ja dass vielleicht die Anwesenheit reichlicher Mengen von geeigneten Baustoffen die Ursache für die Lösung der vorherigen differenten Verbindungen der Radicale untereinander ist, dass also die sich bildenden symmetrischen Gegenstücke gleichsam alle übrigen Concurrenten verdrängen. Für eine solche Annahme würde auch die Umwandlung des dünnen Fadenknäuels in den dicken sprechen. Die Ausbildung des radiär resp. polymer angeordneten Muttersterns würde gerade in der Mitte der Kernspindel erfolgen, weil er das am schwersten und deshalb zuletzt zu trennende Material enthalten würde. Die dann folgende Längsspaltung der einzelnen Segmente und der Mechanismus der Metakinese würde dafür sprechen, dass die zur Trennung der symmetrischen Hälften notwendigen Kräfte nicht in ihnen selbst liegen. Jedenfalls wird man annehmen können, dass der complicierte Act der Kernteilung nicht nur zur Teilung von schon vorhandenem Material erfolgt. Der Vorgang würde aber dann dafür sprechen, dass die Cardinal-

radicale im Zellkern enthalten sind. Ausser den letzteren können natürlich auch andre biologische Partialmechanismen, z. B. diaergetische (s. u.) bei der Kernteilung in Frage kommen.

Es ist nun denkbar, dass bei Variationen von Zahl und Art der Cardinalradicale durch äussere oder innere Einflüsse, insbesondere bei Copulation differenter Arten, diejenigen Partialformeln (Charactere), z. B. diejenigen Radicale, welche wegen geringerer Beziehungen zur neuen Gesammtconstitution der Mischformel nicht zur functionellen Ausbildung und Bethätigung gelangen, inzwischen um so mehr Zeit zu appositiver Verdoppelung und Bildung geeigneter Beziehungen zu andern Partialformeln haben und so, falls sie nun bei der nächsten Generation mit in die Hauptformel als functionierendes Glied aufgenommen werden, einen Rückschlag bedingen und ein Verdrängen concurrierender Partialformeln bewirken können. Jedenfalls wird man durch einen productiv synergetischen Vorgang die Latenz der einen Rückschlag bedingenden Partialformeln nicht erklären können.

Würde man ausser der Vererbung der Partialformeln (Radicale) des Samenkerns an die Eizelle auch die Verdoppelung und Teilung der Cardinalradicale wegen der getreuen Gleichheit der Teile als directe Vererbung bezeichnen, so würde man alle diejenigen Charactere als indirect vererbt benennen können, die durch die Weiterentwicklung und Differenzierung der Zellen sich ausbilden. Die direct vererbten Radicale würden aber einen Teil der erwähnten « permanenten, übergeordneten... Energiegruppe » (s. o.) darstellen. Im Laufe der successiven Zellteilungen bei der Individualentwicklung eines Organismus werden durch äussere Einflüsse und Beziehungen der Zellen untereinander allmählich bei den späteren Gliedern Veränderungen auch dieser permanenten Gruppen eintreten und dementsprechend werden die betreffenden Zellen die Fähigkeit, ein vollständiges Individuum zu regenerieren, verlieren; natürlich aber die Fähigkeit, sich zu teilen, behalten können. Dagegen werden alle Zellen, welche ein vollständiges Individuum regenerieren können, also auch Blattgrundzellen u. dergl., jenen dazu gehörigen eisernen Bestand enthalten müssen. Dieser Bestand, den wir zum Unterschied von dem, welcher zwar noch Teilungen, aber keine Regenerationen bewirken kann, als den unverminderten bezeichnen wollen, würde bei jeder Art von Fortpflanzung die Erhaltung der Art bewirken und die Continuität des Keimplasmas bedingen.

Da bei getrennten Geschlechtsindividuen und bei Zwittern die einzelnen Geschlechtszellen für sich allein die Fähigkeit der Regeneration

nicht besitzen, so werden sie auch nicht jenen unverminderten Bestand haben, sondern es wird derselbe erst durch Vereinigung der beiden Geschlechtscomponenten erreicht werden. Sei es nun, dass die Formeln der beiden Componenten z. T. identisch sind, dass also bestimmte, besonders wichtige Charactere (Partialformeln) bei beiden vorhanden sind, sei es dass die Formeln völlig verschieden sind, also jeder vererbte Character nur einmal angelegt ist, sicherlich wird ein Teil der vererbten Charactere in der Furchungszelle nur als einfache Anlage auftreten. Unentschieden soll bleiben, ob die Ungleichheit der Componenten durch ungleiche Teilung, oder durch äussere Einflüsse, oder durch beides entsteht. Jedenfalls wird diese Ungleichheit bei den höhern Organismen eine typische, wiederkehrende sein müssen.

Die geschlechtliche Fortpflanzung wird auf ganz natürlichem Wege dadurch entstanden sein, dass Zellen mancher Individuen (vor allem die beweglichen Einzelligen) zufällig mit Zellen der gleichen Art verschmolzen. Es können das sowohl fortpflanzungsfähige Zellen gewesen sein, als auch solche, die allein nicht mehr den unverminderten Bestand besassen, sich aber zufällig gegenseitig ergänzten. Diese durchaus im Rahmen der Möglichkeit liegende Verschmelzung musste aber, sobald sie überhaupt exsistenzfähige Individuen erzeugte und häufig stattfand, mit Notwendigkeit wegen ihrer Vorteile zur Auslese gelangen, d. h. diejenigen Organismen, bei denen eine derartige Vermehrung möglich oder wahrscheinlich war und deshalb häufig oder ausschliesslich vorkam, mussten unter sonst gleichen Verhältnissen den übrigen im Concurrenzkampfe überlegen sein, weil auf diese Weise bei unendlich kleinen Alterationen der Fortpflanzungszellen eine unendlich grosse Anpassungsfähigkeit erreicht wird.

Nehmen wir an, durch ein chemisches Synergeticon verändere sich bei einer Anzahl gleicher Organismen (neben Umwandlungen in anderen Zellen) speciell auch in den Fortpflanzungszellen die Constitution und zwar so, dass vor allem n Partialformeln verändert oder neu gebildet resp. ersetzt werden. Wenn nun das chemische Synergeticon bei der betreffenden Art immer in gleicher Weise einwirkt, so wird für den eigenen Bedarf der Fortpflanzungszellen die Zahl von n Partialformeln stets genügen und durch directe, vegetative Fortpflanzung wird diese gewohnte Anzahl in gleicher Höhe erhalten werden, und zwar auch dann, wenn für die somatischen Abkömmlinge der Fortpflanzungszelle die Zahl von n Formeln nicht das Optimum darstellt, sondern z. B. die Zahl 8 n, und infolge dessen diese Zellen immer wieder von neuem Alterationen bis zu dieser Höhe erleiden. Anders bei indirecter oder sexueller Fortpflanzung.

Durch sie werden gleiche Partialformeln beider Componenten in der Furchungszelle verdoppelt, bei den nächsten Generationen vervierfacht, verachtfacht u. s. f. auftreten können, vorausgesetzt dass diese in der Theorie unendliche Zunahme im Rahmen der Constitution der Gesammtformel erfolgen kann, und dass diese Zunahme sich bei den somatischen Abkömmlingen und den späteren Generationen dauernd als zweckmässig erweist und erhält. Sobald aber bei einer vielzelligen Art trotz der geschützten Lage der Fortpflanzungszellen immer wieder bei allen Individuen die Zahl von *n* Partialformeln auftritt, so ist eben für die exponierten somatischen Zellen ein Multiplum davon sicher das Zweckmässige.

So können unendliche quantitative Zunahmen und Aenderungen von Characteren erfolgen, die auf allgemein verbreiteter äussrer Ursache beruhen resp. für die eine solche nicht mehr besteht. Dagegen würde für den Fall, dass nur eine einzige Componente am Anfang einer Generationsreihe einen bestimmten Character enthält, dieser nicht unendlich geteilt, sondern im wesentlichen nur verdrängt werden können; im einzelnen würde hierbei die eventuelle Zweckmässigkeit sehr in Frage kommen.

Man wird demnach nicht sagen können, dass die geschlechtliche Fortpflanzung allgemein die Erhaltung der Art bedingt. Sie thut es nur insoweit, als die betreffende Art zweckmässig ist. Das eigentlich arterhaltende ist die Trägheit der Constitutionsformel der Fortpflanzungszelle. Die geschlechtliche Fortpflanzung ihrerseits sorgt nur zugleich für die Erhaltung des Zweckmässigen und für die Steigerung zweckmässiger erworbener Charactere bis zum Optimum; ersteres indirect auch insofern, als bei den Vielzelligen spurweise Veränderungen der geschützten Fortpflanzungszellen und damit auch spurweise Alterationen derselben genügen, um eventuell jene unendliche Steigerung zu bewirken.

Was läge aber, wenn man diese Steigerung nicht berücksichtigt, näher, als diese spurweisen Einflüsse ganz zu leugnen und die verschiedenen Arten durch Variationen und Selection erklären zu wollen. Variationen, sc. Isomerieen der Fortpflanzungsformel sind natürlich auch möglich.

Dass aber jene spurweisen Veränderungen durch chemische (und andre) Synergetica im allgemeinen zweckmässige Anpassungen darstellen, namentlich wenn sie nach dem Typus der Giftfestigkeit 1. Art verlaufen, geht aus früheren Darlegungen hervor.

Also noch einmal: 1). Eine Partialformel bei je nur einer Componente einer Generationsreihe genügt häufig oder immer für die Erhaltung des zugehörigen Characters.

2). Eine gleiche Zahl von bestimmten Partialformeln bei beiden Componenten jeder Generation einer Reihe bedingt unendliche Steigerung. In diesem Unterschiede liegt die Bevorzugung beiderseits gleicher Erwerbungen gegenüber den schon bestehenden Characteren.

Es wäre daher nicht wunderbar, dass, im Falle der Richtigkeit der DARWIN'schen Hypothese, diejenigen Organismen, welche diesen Typus der Vermehrung benutzten, es in der Schöpfungsgeschichte am weitesten gebracht haben. Trotz der sonstigen Hilfsmittel für zweckmässige Anpassung würde ohne den geschilderten Einfluss der geschlechtlichen Fortpflanzung jene Theorie der Wahrscheinlichkeit entbehren. Es wird aber Teilung in 2 (und nicht 3 u. s. w.) Geschlechtscomponenten als das bei weitem Einfachste erfolgt sein und weil sie ebenso genügte, wie jene Verdoppelung des Samenkorns auf dem Schachbrette.

Man wird nun sicher ausschliessen können, dass eine vollständige Correspondenz zwischen Fortpflanzungszelle und den übrigen Körperteilen nach Massenverteilung und Form besteht und dass dadurch z. B. eine Vererbung einzelner erworbener Formenunterschiede möglich wird. Es würde z. B. der lange Hals der Giraffe nicht durch Uebung und spurweise Verlängerung desselben und dem entsprechende spurweise Veränderung der Fortpflanzungszellen bei allen Individuen und nachträgliche Steigerung dieser Veränderung entstanden sein. Wenn ein derartig rückwirkender Einfluss von erworbenen Formendifferenzen bestanden hätte, so würde die ganze Entwicklung eine andre geworden sein. Man wird vielmehr annehmen müssen, dass irgend welche zufällige äussre oder innere, auf die Fortpflanzungszellen vieler Individuen andauernd in gleicher Weise wirkende chemische oder physikalische Ursachen eine geringe Verlängerung des Halses bewirkten oder möglich machten, dass durch Paarung diese ebenso zufällige wie notwendige Verlängerung zur Evidenz gesteigert wurde, sich dann als Zweckmässig erwies und deshalb eine weitere Steigerung bis zum Optimum erfuhr.

Es werden daher zufällig erworbene, gesteigerte und ausgelesene Formenunterschiede mit ihren unberechenbaren Ursachen und Wirkungen für experimentelle Studien über Artenbildung wenig geeignet sein. Dagegen werden weitgehende, correspondierende, energetische Beziehungen (Synergismen) zwischen erworbenen Characteren der Fortpflanzungszelle und den zugrundeliegenden, im übrigen Organismus oder in der Aussenwelt gelegenen Ursachen bestehen. Daher könnten Versuche über Vererbung von Giftgewohnheiten, am besten bei Tieren und Pflanzen, die sich sowohl durch geschlechtliche als ungeschlechtliche Fortpflanzung

vermehren, mit stetem Wechsel von Giftart, -grösse, -zeit u. s. w. und auch mit Wechsel des Ortes der Zufuhr die sichersten Aufschlüsse über das etwaige Bestehen obiger Beziehungen geben.

Es sollen noch die diaergetischen Functionen kurz angedeutet werden. Unter einem Diaergismus soll verstanden werden eine Stellungsänderung von 2 oder mehr Zellenergieen durch eine äussere Energie (genannt Diaergeticon), ohne dass letztere mit einer Zellenergie ein Product bildet. Als Diaergetica kämen natürlich vor allem die *nicht* chemischen Energieen in Betracht, wie Licht, Wärme, Druck, Schwerkraft, Schall, Electricität, aber vielleicht auch chemische. Man kann nun analog den 4 synergetischen Typen auch 4 diaergetische Functionstypen unterscheiden: eine Immunität 1. und 2. Art und eine Reactionsfähigkeit und -festigkeit 1. und 2. Art. Die diaergetische Reactionsfestigkeit 1. Art würde entstehen, wenn während der Einwirkung des Diaergeticons durch einen dauernd grösseren Spannungszustand der umgelagerten Zellenergieen dauernd die äussre Energie in mikrochemische Spannungsenergie umgesetzt wird und nach der Einwirkung die Zellenergieen in den früheren Gleichgewichtszustand zurückkehren. Im Gegensatz zu den übrigen 3 Typen gewährt wiederum dieser letztere Typus (ebenso wie die Productionsfestigkeit 1. Art) einen totalen Schutz, d. h. einen Gleichgewichtszustand der Zelle auch bei partiellem Ergriffensein der gesammten Antiergiefähigkeit der Zelle. Man könnte also den Synergismus als eine Art von Diaergismus auffassen, ausgezeichnet durch die Productbildung zwischen *chemischem* Synergeticon und Antienergie.

Die Diaergetica werden als Zellgifte auch Alterationen, Gewöhnungen und neue Gleichgewichtszustände veranlassen können. Es würde auch eine allmähliche Ausschleifung der ergriffenen Antienergieen und eine allmähliche Stabilisierung der Paraæquivalente als Adhäsions- oder Directionsradicale bei der Reactionsfestigkeit 1. Art stattfinden und es würde eine directe und indirecte Wirkung zu unterscheiden sein. Es werden überall da, wo es auf eine getrennte Signalaufnahme von seiten physikalischer Energiearten und -unterarten ankommt, einfache Æquivalentpaare als Antienergieen nicht genügen, sondern hochspecifische chemische Moleküle mit besonderen Oeffnungs- und Verschlussstellen notwendig sein. Durch 2 successive, zeitlich und functionell von einander abhängige Umlagerungen (z. B. ausgelöst durch 2 oder mehr Schallwellen) könnte aber eine Zeit- oder Intervallregistrierung (-empfindung) der Zellen bedingt werden. Im übrigen wird, abgesehen von der fehlenden Productbildung, für die Diaergismen fast alles gelten, was früher über die

Synergismen hinsichtlich der Vererbung, Anpassung, Auslese und der Gleichgewichtsbeziehungen der Zellen untereinander gesagt wurde; ebenso auch der Satz : « les semblables se remplacent, les extrêmes se touchent. » Doch würden derartig extremen, complementären benachbarten Gruppen keineswegs entgegengesetzte Processe, wie Assimilation und Dissimilation entsprechen.

Bei Einwirkung einer unendlich teilbaren physikalischen Energieart und -menge würden in dubio alle überhaupt ergriffnen Antienergieen einer Zelle und Zellgruppe in denselben Spannungszustand oder Tonus kommen, (der sich auch complementären Nachbargruppen mitteilen und ausnahmsweise als successiver Contrast erscheinen könnte). Gerade die Tonusstellungen und -schwankungen der diaergetischen Reactionsfestigkeit 1. Art würden characteristisch sein.

Synergismen und Diaergismen würden sich gegenseitig in den meisten Fällen ausschliessen. *Erstere* besorgen die Productionen, auch von Wärme, die Intussusceptionen und Resorptionen und liefern in Verbindung mit einseitig oder teilweise durchlässigen Membranen Druckkräfte (Wurzeldruck, Turgor der Pflanzenzellen, Drüsendruck; man könnte, je nachdem, ob die Membran für das Product durchgängig ist oder nicht, ein Schema für eine Drüse ohne und mit Ausführungsgang aufstellen).

Letztere besorgen die Aufnahme physikalischer Signale, die Leitung aller Signale, die Tropismen und Wahlreactionen (Gefühlsthätigkeiten) mit unendlicher Sparsamkeit.

Trotzdem könnten auch zweckmässige Vereinigungen beider Functionsarten vorkommen, wie vielleicht bei der Production der Stärke durch Chlorophyll und Licht. Ebenso werden vielleicht bei der Muskelfunction durch einen nebengeordneten Leitungsdiaergismus diaergetische, in Reihen geordnete, chemische Æquivalentpaare, die sich vor der Function durch Zug in indifferentem Gleichgewichte (Immunität 2. Art.) gegeneinander verschieben lassen, durch Demaskierung latenter Productionsradicale auf einer oder beiden Seiten so verändert werden, dass die Paare (Antienergieen oder resp. und Producte) sich gegenseitig anziehen, dass also eine diaergetische Reactionsfähigkeit 1. Art entsteht.

An andrer Stelle sollen genau diejenigen Syn- und Diaergismen besprochen werden, die psychologischer Beobachtung zugänglich sind. Wir werden dann den Productionsradicalen als Begriffen wiederbegegnen.

Ein einzelnes chemisches Molekül würde immer nur einen Synergismus veranlassen können. Deshalb kommen für die Geruchsempfindung nur Synergismen in Frage, was mit der ausserordentlichen Feinheit der

Empfindung übereinstimmen würde. Dagegen könnten durch einen nennenswerten Partialdruck des chemischen Synergeticon und darausfolgende Aenderungen der Concentration, Alkalescenz oder der electrochemischen Spannungsverhältnisse auch Diaergismen ohne jede Bindung bewirkt werden, die ihrerseits Zellalterationen u. s. w. bedingen würden.

Ferner könnte eine einzelne diaergetisch functionierende chemische Gruppe eine gleiche oder ähnliche benachbarte zu derselben Stellungsänderung bringen und diese wiederum eine andre u. s. f., sodass ein chemischer Fortleitungsdiaergismus entstände. (Ein solcher könnte am Ende der Reihe auch mit einer productiven Umlagerung abschliessen.)

Die Lähmungs- und Erregungszustände und -vorgänge mit ihren gegensätzlichen Tonusschwankungen als allgemeine Reaction auf die verschiedenartigsten äusseren Reize werden Wahlreactionsgleichgewichte darstellen, also auf präformierten diaergetischen Anlagen der Zelle beruhen, die eine Concentrierung (Lähmung?) resp. Decentrierung (Erregung?) der gesammten Zellenergieen bewirken und dadurch indirect auch die einzelnen Partialformeln, sowohl productive, als diaergetische, beeinflussen, aber nur im Sinne einer Beschleunigung oder Hemmung ihrer speciellen Function, was durch Aenderungen der Beziehungen der Partialformeln untereinander und zur Umgebung geschehen könnte. Derartige äusserst zweckmässige und als solche vererbte Anlagen würden nun sowohl durch Synergismen, physikalische Diaergismen und chemische Fortleitungsdiaergismen, als auch vielleicht durch jene oben erwähnten Aenderungen der flüssigen Medien allgemeiner Art in Thätigkeit versetzt werden können.

Es wird auch eine räumliche Anpassung der Partialformeln einer Zelle an die Umgebung stattfinden können. Sobald die Synergismen einer Zelle und eines Organismus nach Art und Zahl in Sommer und Winter, Tag und Nacht, Nahrungsaufnahme und -pause u. s. w. wechseln, werden auch jeweils andre Partialformeln an die Peripherie der Zelle rücken und dabei functionell nicht zugehörige Partialformeln sowohl mitziehen, als auch verdrängen können. Es könnten durch derartige Kinesen Alterationen veranlasst und auch allmählich Bahnen ausgeschliffen werden, die eine etwaige Gewöhnung der Gewöhnungsfähigkeit zum Teil oder ganz bedingen würden. Es könnten auf diese Weise endlich mehr weniger abhängige Periodicitäten entstehen, die je nach dem Beharrungsvermögen der Zelle verschieden lange dauern würden. Die zur Erhaltung einer Periodicität nötige äussre Energie könnte aber viel kleiner sein, als die, welche zur Entwicklung derselben notwendig ist.

Der Ausdruck « Hauptformel » wurde oben gebraucht, um das

Anpassungscapital und die Tragweite der Alterationen und Reactionen einigermassen auszudrücken. Die Hauptformel würde als aus alterations- und anpassungsfähigen Partialformeln bestehend zu denken sein. Man wird sich zwischen stabiler und labiler Partialformel und zwischen Partialformel und Hauptformel fliessende Uebergänge vorstellen können. Auch die räumlichen Anpassungsverhältnisse werden einer Auslese unterliegen.

Zum Schlusse sage ich an dieser Stelle Herrn Professor FILEHNE für seinen treffenden Rat meinen aufrichtigsten Dank.

Freiburg i. Schlesien, März 1902.

Travail du Laboratoire de Pharmacodynamie et de Thérapie de l'Université de Gand.

25. Influence de l'énervation vaso-motrice sur l'inflammation par brûlure.

PAR

LE Dr H. VAN WILDER.

En un travail paru dans les *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* (Bd. XXXVII, p. 445, année 1896), le Dr R. Bunzel étudie chez le lapin l'influence de la section des nerfs sympathique cervical, grand auriculaire et petit auriculaire sur l'inflammation déterminée par l'échaudage des oreilles dans l'eau à 53°.

Cet auteur, en une première série d'expériences, examine l'effet de la section d'un des nerfs sympathiques. Immédiatement après cette section, qui, comme on sait, amène une vaso-dilatation intense dans l'oreille correspondante, les deux oreilles sont plongées dans un vase de 10 centimètres de hauteur, placé lui-même en un autre récipient de plus grande dimension; tous deux sont remplis d'eau et chauffés au préalable à une température telle, qu'un thermomètre plongé dans le petit vase marque 53° au moment de l'immersion. Celle-ci dure cinq minutes. Les oreilles sont ensuite retirées et essuyées avec du papier à filtrer.

A ce moment on les voit fortement congestionnées. Les gros vaisseaux saillent, les capillaires sont remplis à tel point que, vu par transparence, l'organe présente une rougeur diffuse; 5 à 8 minutes après, dans l'oreille correspondant au côté où le sympathique est intact, on voit reparaître les contractions vasculaires rythmiques. Elles persistent 8 à 10 minutes, après lesquelles l'organe reprend sa coloration normale.

De l'autre côté, où le sympathique est coupé, ce rythme vasculaire ne réapparaît pas.

Toutefois l'hyperémie diminue peu à peu, et revient à l'état de dilatation, résultant de la section du sympathique.

Après 4 à 6 heures, un léger œdème se produit aux deux oreilles; il augmente pendant une dizaine d'heures, mais reste notablement moins prononcé du côté où le sympathique est intact. Puis, 36 heures après l'immersion, l'œdème rétrocède; il peut même avoir disparu du côté non opéré. En moyenne, à l'oreille où le sympathique est sectionné, il persiste 12 à 24 heures de plus que de l'autre côté.

Dans une seconde série d'expériences, les oreilles ne furent échaudées que 10 à 14 jours après section d'un des nerfs sympathiques. Aussitôt après l'immersion apparaît la même congestion que celle mentionnée ci-dessus, sauf qu'à l'oreille opérée on voit fréquemment de nombreux foyers hémorrhagiques. Après une trentaine de minutes, de l'œdème naît du côté correspondant au sympathique sectionné. Cette réaction est devenue fort nette en 3 ou 4 heures et beaucoup plus intense à l'oreille lèsée. 18 heures après on y voit des phlyctènes; cette oreille a pris une couleur livide, et une abondante desquamation épithéliale s'y produit. Du côté où l'innervation vaso-motrice est intacte, l'œdème rétrocède et il n'apparaît pas d'autres lésions inflammatoires. Après trois jours cette oreille est normale : alors que de l'autre côté des croûtes ont succédé aux phlyctènes, l'œdème a diminué, mais parfois survient la nécrose totale ou partielle de l'oreille.

Bunzel a sectionné ensuite les nerfs grand auriculaire et petit auriculaire, de façon à réaliser l'anesthésie de l'oreille. Les sympathiques sont laissés intacts.

Les expériences faites dans les mêmes conditions n'ont pu permettre de perçevoir une réaction différente de l'oreille lésée vis à vis de la brûlure. — Non plus quand l'auteur a laissé s'écouler un intervalle de 10 à 15 jours entre la section nerveuse et la brûlure.

Il résulte de ces expériences que seule la section du grand sympathique aggraverait l'inflammation déterminée par brûlure, tandis que celle du grand auriculaire n'aurait aucune influence. Or, nous savons par les expériences de Schiff, confirmées entre autres par Dastre et Morat, et par Marinesco, que le nerf grand auriculaire renferme, à côté de fibres sensitives, des fibres vaso-motrices qu'il reçoit du nerf vertébral, comme ce dernier auteur l'a démontré (1).

Que la section du nerf grand auriculaire seul ne détermine pas de vaso-dilatation, c'est ce qui résulte de l'expérience de Moreau, et s'explique

(1) Ces Archives, 1895, t. I, p. 76.

parce que les fibres vaso-constrictives plus nombreuses du sympathique sont suffisantes encore pour maintenir le tonus vasculaire.

Il nous parut dès lors probable que la section du nerf grand auriculaire devait avoir une influence aggravante sur l'inflammation par brûlure. C'est ce qu'établissent les expériences qui suivent.

Pour faire mieux ressortir l'influence de la section du nerf grand auriculaire, nous avons sectionné d'un seul côté ce dernier nerf, et de plus le sympathique cervical, celui-ci de part et d'autre.

Toute différence dans l'évolution de l'inflammation pourra donc être attribuée à la section de l'auriculaire.

Pour provoquer la brûlure au 1er degré nous avons, de même, employé de l'eau à 53°C. Toutefois, nous avons un peu modifié le dispositif de Bunzel, en ce sens que nous plongions les oreilles dans quatre à cinq litres de liquide, agité d'une façon constante. Cette grande masse d'eau conserve sensiblement la même température pendant toute la durée de l'immersion, tandis que la petite quantité de liquide du vase central, dans le dispositif employé par l'auteur précité, présente facilement des fluctuations thermiques.

Chez les animaux dont nous avions ainsi sectionné les deux sympathiques et un des nerfs grand auriculaire, nous avons constamment observé, après immersion dans l'eau à 53°, une hyperémie plus considérable du côté où le grand auriculaire était sectionné. Ce fait, déjà, confirme l'existence de fibres vaso-constrictives dans le nerf grand auriculaire encore existant. Il est dès lors naturel que la section de ces fibres aggrave également les lésions inflammatoires; on s'en convaincra par le résumé des expériences que nous faisons suivre.

A. Section des deux sympathiques cervicaux, et du nerf grand auriculaire d'un seul côté.

Expérience 1.

Lapin, 1600 gr.

Le nerf grand auriculaire est sectionné à gauche (1).

Les oreilles sont brûlées 2 jours après.

45 minutes après, l'œdème apparaît à la base de l'oreille gauche, et après 1 heure, aussi à droite.

24 heures. Le gonflement des oreilles est fort prononcé; l'animal les porte pendantes. La réaction est plus marquée à gauche.

---

(1) Dans toutes nos expériences, la section des deux sympathiques précéda immédiatement celle du nerf auriculaire.

2e jour. L'œdème diminue. A gauche se produit une phlyctène.

3e jour. Les oreilles sont moins turgescentes. L'oreille gauche est plus dure.

4e jour. Les phlyctènes se dessèchent.

5e jour. A gauche l'oreille est fort desséchée. A droite persiste de l'œdème.

7e jour. — L'exsudat à droite a disparu. A gauche l'oreille, vue par transparence, est fort injectée. L'organe est d'un rouge diffus hors les gros vaisseaux, qu'on distingue, mais dont les bords sont estompés. A droite on distingue à nouveau les artérioles.

12e jour. Les escharres s'éliminent. L'animal relève les oreilles.

21e jour. Les oreilles sont à peu près normales, seulement un peu recroquevillées. Les vaisseaux sont simplement dilatés comme après section des symphatiques. L'animal meurt un mois après l'expérience.

Expérience 2.

Lapin, 1800 gr.

Le nerf grand auriculaire est sectionné à gauche.

Les oreilles sont brûlées 2 jours après.

Après 24 heures un œdème intense existe, plus prononcé à gauche.

Après 3 jours un exsudat abondant couvre les oreilles, surtout à gauche.

4e jour. L'animal est mort.

Expérience 3.

Lapin, 1130 gr.

Le nerf grand auriculaire est sectionné à droite.

Echaudage 3 jours après.

40 minutes. De l'œdème apparaît à droite, après une heure il débute aussi à gauche.

18 heures. Œdème intense. A droite une grande phlyctène.

3e jour. L'œdème diminue. Il persiste le plus à droite.

Au 5e jour, les deux oreilles sont couvertes d'ulcérations et de croûtes.

Au 6e jour des escharres sèches se forment à la pointe de l'oreille droite.

6e jour. Animal mort.

Expérience 4.

Lapin, 1970 gr.

Section du nerf grand auriculaire droit.

Echaudage 7 jours après.

50 minutes après, la base de l'oreille droite se tuméfie.

Après 18 heures, un fort œdème aux deux oreilles, mais plus intense à droite.

L'animal meurt 3 jours après la brûlure.

Expérience 5.

Lapin, 2030 gr.

Echaudage, 7 jours après section du nerf grand auriculaire gauche.

Après 40 minutes, l'œdème apparaît à gauche.

En 24 heures il est devenu fort intense, surtout à gauche.

Au 3e jour un exsudat abondant couvre les oreilles, surtout à gauche.

L'animal meurt au 5e jour, l'œdème de l'oreille gauche restant toujours le plus prononcé.

Expérience 6.

Lapin, 1930 gr.

Section du nerf grand auriculaire gauche.

Brûlé 7 jours après.

Après 30 minutes l'œdème apparaît à gauche et atteint son maximum en 24 heures. Il reste toujours plus prononcé à gauche. Le 2e jour l'oreille gauche se couvre d'exsudat. Le 3e jour les deux oreilles en sont couvertes. L'œdème persiste, toujours plus marqué à gauche.

L'animal meurt le 5e jour.

Expérience 7.

Lapin, 1475 gr.

Section du nerf grand auriculaire droit.

Brûlé 10 jours plus tard.

Après 18 heures, un fort œdème existe aux deux oreilles, mais beaucoup plus prononcé à droite.

Après 24 heures, l'animal meurt. L'œdème est toujours plus prononcé à droite.

Expérience 8.

Lapin, 1720 gr.

Section du nerf grand auriculaire droit.

Brûlé 11 jours après.

En 24 heures un fort œdème existe aux deux oreilles. Il est plus fort à droite. Le 2e jour l'animal est agonisant. L'œdème reste plus fort à droite jusqu'au 3e jour où l'animal meurt.

Expérience 9.

Lapin, 1780 gr.

Section du nerf grand auriculaire gauche.

Brûlé 15 jours après.

Après 18 heures existe un fort œdème, plus prononcé à gauche. Après 48 heures apparaît de l'exsudat de ce côté. Au 4e jour à droite persiste un peu d'œdème. Aux deux oreilles exsudat abondant. Le 6e jour l'oreille gauche commence à se sphacéler. Dans la suite des plaques de nécrose se présentent aux deux oreilles. Les escharres s'éliminent un mois, environ, après l'expérience.

L'animal survit.

Comme on voit, l'intervalle plus ou moins grand entre la section des nerfs et la brûlure n'a guère d'influence sur la réaction consécutive.

D'autre part, les lésions chez tous ces animaux furent plus prononcées du côté où l'auriculaire avait été sectionné en même temps que le sympathique. L'œdème et la transsudation apparaissent plus tôt et deviennent plus intenses. Aussi la nécrose envahit-elle plus vite cette oreille.

Si Bunzel n'a remarqué aucune modification du processus inflammatoire par section du grand auriculaire, c'est qu'il n'avait pas, en même

temps, sectionné le sympathique, dont les fibres, comme nous l'avons dit plus haut, suffisent à entretenir le tonus vasculaire après section de l'auriculaire, et empêchent ainsi l'aggravation de l'inflammation.

Mais le grand auriculaire renferme aussi des fibres sensitives. Ne sont-ce pas celles-ci qui provoquent l'aggravation décrite? Pour prouver que non, nous avons, chez trois animaux, sectionné à la fois les deux sympathiques cervicaux, et d'un côté le nerf petit auriculaire, qui ne contient que des fibres sensitives.

B. SECTION DES DEUX SYMPATHIQUES CERVICAUX, ET DU NERF PETIT AURICULAIRE D'UN SEUL CÔTÉ.

Expérience 10.

Lapin, 1500 gr.

Le nerf petit auriculaire est sectionné à droite.

Brûlé 3 jours après.

Après 40 minutes une hyperémie intense des deux oreilles, mais pas d'œdème. Après 24 heures, celui-ci est apparu, intense, mais sensiblement égal de part et d'autre. Après 3 jours l'animal meurt sans qu'un exsudat se soit produit.

Expérience 11.

Lapin, 1400 gr.

Section du nerf petit auriculaire droit.

Brûlé 3 jours après.

Après 1 heure l'œdème apparait à la base des deux oreilles, et augmente jusqu'au 3e jour symétriquement. A ce moment apparaît un exsudat un peu plus prononcé à gauche. Au 6e jour la nécrose débute à la pointe des deux oreilles. L'animal meurt le 17e jour. Les oreilles sont presque complètement sphacélées.

Expérience 12.

Lapin de 1000 gr.

Le nerf petit auriculaire est sectionné à droite.

Brûlé le lendemain.

L'œdème apparaît au bout d'une heure. Il est intense et sensiblement égal de part et d'autre, après 24 heures. L'animal meurt au 4e jour.

C. SECTION BILATÉRALE DU SYMPATHIQUE, ET DES DEUX NERFS AURICULAIRES D'UN SEUL CÔTÉ.

Dans une série d'expériences nous avons sectionné, outre les cordons cervicaux du sympathique, les deux nerfs auriculaires à une des oreilles. Comme exemple citons :

Expérience 14.

Lapin, 1500 gr.

Section des 2 nerfs auriculaires à gauche.

Brûlé 4 jours après.

Après 30 minutes l'œdème apparaît à gauche.

Après 24 heures il est intense aux deux oreilles, mais surtout à gauche. Au 3e jour, à gauche il y a une phlyctène étendue. Au 5e jour, la nécrose débute à la pointe de l'oreille gauche. Au 7e jour l'animal meurt.

La différence d'inflammation est du même ordre que celle observée dans les expériences 1 à 9, c'est-à dire que l'énervation sensitive complète n'aggrave en rien l'inflammation par brûlure observée dans les cas où le sympathique et le grand auriculaire étaient seuls sectionnés, ce qui d'ailleurs est confirmé par l'expérience suivante, où nous avons coupé outre les deux sympathiques, à droite le nerf grand auriculaire et à gauche le nerf petit auriculaire.

D. Section bilatérale du sympathique, du grand auriculaire d'un côté, du petit auriculaire de l'autre.

L'animal fut brûlé 5 jours après.

Après 40 minutes, de l'œdème apparaît à droite, qui s'étend et en 24 heures a envahi les deux oreilles. Il est plus fort à droite. Le 3e jour, il y a aux deux oreilles des phlyctènes, à droite aussi des ulcérations. Au 5e jour la nécrose débute à droite. Au 6e jour la nécrose est prononcée aux deux oreilles.

L'animal meurt 18 jours après.

La différence de réaction inflammatoire entre les deux oreilles est restée aussi grande que si le nerf petit auriculaire n'avait pas été sectionné.

En résumé, la section du grand auriculaire aggrave l'inflammation par brûlure, alors que celle du petit auriculaire est sans effet. Ce qui rend déjà probable que cette aggravation est due non à la suppression de l'innervation sensitive mais à celle de l'innervation vaso-motrice.

Pour le démontrer péremptoirement, nous basant sur le travail précité de Marinesco, nous avons, après section des sympathiques, au niveau de la région sus-scapulaire, mis à découvert le trou vertébral, et nous avons ici coupé le nerf vertébral. Pour être certain que toutes les fibres soient bien sectionnées, nous avons, après avoir isolé tout le faisceau vasculo-nerveux entrant dans le canal vertébral à ce niveau, sectionné le tout entre deux ligatures.

Le résultat immédiat est une vaso-dilatation plus forte dans l'oreille correspondante.

Les oreilles furent brûlées comme dans les expériences précédentes. Voici quelques résultats.

E. Section bilatérale du sympathique, et du nerf vertébral d'un seul côté.

Expérience 15.

Lapin de 850 gr. Le nerf vertébral est sectionné à droite.

Brûlé cinq jours après.

En 45 minutes l'œdème débute à droite. Après 24 heures il est fort intense des deux côtés, mais plus considérable à droite. Au 2e jour, de l'exsudation se produit à droite. Au 3e jour, ulcération à droite. A gauche, exsudat abondant. Mort.

Expérience 16.

Lapin, 1450 gr.

Section du nerf vertébral droit.

Brûlé six jours après.

45 minutes. Œdème naissant à droite.

24 heures. Œdème fort intense des deux côtés ; plus net à droite.

2e jour. A droite, un exsudat abondant. A gauche, il apparaît à peine.

3e jour. L'oreille gauche est racornie. Plus d'œdème. A droite, un peu d'œdème persiste à la base. Mort.

Expérience 17.

Lapin, 1770 gr.

Section du nerf vertébral gauche.

Brûlé 8 jours après.

Après 24 heures, œdème intense, plus net à gauche.

3e jour. A gauche, exsudat, phlyctènes et ulcération. A droite, phlyctènes et un peu d'exsudat.

4e jour. L'oreille gauche présente de profondes ulcérations. L'œdème a disparu.

Expérience 18.

Lapin de 1650 gr. Le nerf vertébral est sectionné à gauche. Brûlé deux jours après.

En 45 minutes l'œdème devient sensible à gauche.

Après 24 heures il est fort prononcé à gauche, un peu moins à droite. Quand 8 jours plus tard l'animal meurt, l'oreille gauche est toute desséchée et ratatinée. L'oreille droite est encore turgescente et couverte de plaques gangréneuses humides.

Comme on le voit par les expériences 15 à 18, où l'innervation sensitive est laissée intacte des deux côtés, l'inflammation a été plus intense du côté où, outre le sympathique, nous avions sectionné le nerf vertébral, contenant les fibres vaso-motrices du grand auriculaire. Par conséquent l'influence de la section de ce nerf doit être attribuée à la section de ses fibres vaso-constrictives, et l'énervation sensitive est sans la moindre action sur l'inflammation.

D'autre part, cette aggravation survenant après section du nerf vertébral confirme le fait que les fibres vaso-motrices du grand auriculaire suivent le trajet du nerf vertébral, comme l'a démontré Marinesco.

Comme le mentionnent nos protocoles, tous nos animaux, à part celui de l'expérience 9, sont morts après des intervalles variables, à la suite de la brûlure. Les animaux présentaient avant de mourir de l'hyperthermie, des selles diarrhéiques. L'autopsie ne montre pas de lésions définies des organes internes.

Bunzel ne nous renseigne pas sur le sort de ses animaux. On comprend que la mort de nos lapins, chez qui la section des sympathiques et l'aggravation qu'elle amène sont bilatérales, devait être plus fréquente que dans les expériences de cet auteur.

Nous n'avons pas déterminé le mécanisme de cette mort, qui est également inconnu encore dans les accidents survenant chez l'homme à la suite de brûlures étendues.

Gand, avril 1902.

Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Paris. (Dir. Prof. Ch. Richet.)

Recherches sur l'évolution de la méningite tuberculeuse expérimentale chez le chien.

PAR

M. le Dr Jean Ch. ROUX,
ancien interne des Hôpitaux de Paris.

Dans le laboratoire de M. Ch. Richet, j'ai eu l'occasion d'étudier la méningite tuberculeuse expérimentale sur le chien. Ces recherches avaient été entreprises pour comparer la résistance à l'infection tuberculeuse chez des animaux, nourris les uns avec de la viande crue, les autres avec de la viande cuite et ce point spécial de la question a déjà fait l'objet d'une communication à la Société de Biologie (1). Mais en suivant les chiens pendant l'évolution de leur maladie, en examinant leurs lésions méningées, il m'a été donné de vérifier ou de constater pour la première fois un certain nombre de faits, qu'il m'a paru intéressant de réunir dans ce court mémoire.

I. — Technique d'inoculation.

Voici quelle était la façon d'opérer pour injecter la culture tuberculeuse dans le liquide céphalo-rachidien.

Le chien, non endormi, attaché sur une table, était solidement maintenu la tête basse, par un aide. Avec une aiguille Pravaz, je piquais à travers la peau et les muscles de la nuque la membrane occipito-atloi-

(1) Ch. Richet et Jean Ch. Roux : *Méningite tuberculeuse expérimentale et son traitement par la zomothérapie*. Comptes-rendus de la Société de Biologie, 22 juin 1901.

dienne de façon à faire pénétrer la pointe de l'aiguille en plein liquide céphalo-rachidien, en arrière et autant que possible un peu sur les côtés du bulbe. Cette manœuvre n'offre en général pas de difficulté, mais exige quelques précautions.

Tout d'abord, comme me l'a appris M. CATHELIN, il faut diminuer le biseautage de l'aiguille de PRAVAZ. La finesse de la pointe est obtenue dans ces aiguilles en taillant l'extrémité en biseau effilé sur une longueur de 3 millimètres environ. Avec une pointe pareille, il est impossible d'opérer : l'extrémité de l'aiguille touche et blesse le bulbe avant que tout le biseau ait traversé la membrane occipito-atloidienne. Le biseau de l'aiguille dont on se servira ne devra pas mesurer plus de 1 1/2 millimètre environ.

Les points de repère qu'il convient de prendre pour cette ponction sont les suivants : le chien est maintenu la tête fléchie, on sent alors très nettement la protubérance occipitale externe : c'est en enfonçant l'aiguille verticalement à deux ou trois centimètres en arrière que l'on rencontre ordinairement la membrane, pour un chien de taille moyenne. On peut se guider aussi, comme nous l'a fait remarquer M. CH. RICHET, sur les apophyses transverses de l'atlas; on les sent très nettement sur les côtés du cou. C'est à leur hauteur qu'il convient d'enfoncer l'aiguille.

Il faut d'ailleurs tâtonner souvent. On sent en général très bien le moment où l'aiguille traverse la membrane; on a la sensation de piquer une peau de tambour tendue.

Ceci fait, il convient d'attendre que quelques gouttes de liquide céphalo-rachidien s'écoulent par l'aiguille; c'est le seul signe certain que l'aiguille est bien en place. Cet écoulement ne se produit pas toujours : cela peut tenir à ce que la lumière de l'aiguille a été obstruée par un petit caillot pendant son cheminement à travers la peau et les muscles de la nuque; on la débouche en passant un fil d'acier stérilisé dans sa lumière. Mais, alors même, le liquide céphalo-rachidien peut sortir difficilement, surtout si le chien reste tout-à-fait immobile; si l'animal s'agite et crie, l'écoulement du liquide céphalo-rachidien est en général beaucoup plus rapide.

Il ne reste plus qu'à adapter la seringue et à pousser doucement l'injection : l'animal crie et s'agite à ce moment; il faut en être prévenu pour le faire maintenir avec plus de force.

Si le bulbe n'a pas été touché, l'animal ne se ressent pas de cette opération; dès qu'il est détaché, il se met à marcher et dans bon nombre de cas mange aussitôt après.

II. — Survie des animaux.

Ces expériences ont porté sur 24 chiens qui ont été inoculé en trois séries. Je me suis servi pour l'inoculation de cultures tuberculeuses sur bouillon, dues à l'obligeance de M. Héricourt.

Dans les deux premières séries on n'a injecté que les bacilles recueillis par filtration et dilués dans une petite quantité d'eau stérilisée.

Dans la troisième série les bacilles inoculés étaient en suspension dans le bouillon de culture.

Dans chaque série la moitié des chiens a été nourrie à la viande cuite, l'autre à la viande crue, le hasard seul réglant cette répartition. Les chiens à la viande crue recevaient la viande non dégraissée.

Dans le tableau ci-dessous, nous résumons ces trois séries d'expériences. Nous citons les chiens, désignés par les noms que nous leur avons donnés, leur poids au moment de l'inoculation, leur poids au moment de la mort, ainsi que le nombre de jours de survie,

Première série.

21 février 1901. — Injection de 1 c.c. de culture tuberculeuse de 50 jours.

	POIDS EN KGR.		SURVIE
	au début	à la mort	
Animaux à la viande crue.			
Hippocrate, terrier anglais	6,7	4,5	28 jours.
Athanase, mâtin	7,6	6,1	21 »
Aspasie, mâtin griffon	5,8	4,6	31 »
Criton, mâtin griffon	10,5	10,3	sacrifié au bout de 95 jours.
Animaux à la viande cuite.			
Laïs, mâtin	12,3	11	17 jours.
Phryné, mâtin	6,3	4,8	11 »
Alcibiade, carlin	5	3,8	24 »
Œdipe, berger	13	9,2	20 »

Deuxième série.

26 mars 1901. — Injection sensiblement *10 fois moindre* que dans la précédente expérience.

	POIDS EN KGR.		SURVIE
	au début	à la mort	
Chiens nourris à la viande crue.			
Ciceron, griffon	10,5	12,2	sacrifié au bout de 93 jours.
Virgilia, griffon	9,3	6	26 jours.
Tacite, griffon	8	6,8	32 »

	POIDS EN KGR. au début	POIDS EN KGR. à la mort	SURVIE
Chiens nourris à la viande crue.			
Octave, mâtin	8	7	28 jours.
Suetone, épagneul	11	10	27 »
Tite-Live, griffon	11,5	10,3	16 »
Cocles, mâtin	8	7,2	146 »
Chiens nourris à la viande cuite.			
Cincinnatus, épagneul	8	5	42 jours.
Properce, terrier	7	6	8 »
Livie, mâtin	8	6,3	49 »
Lepidia, mâtin	7,6	7	82 » succombe à une injection de tuberculine.
César, mâtin	6	4	34 jours.

Troisième série.

Injection de 1 c.c. de culture tuberculeuse dans le bouillon de culture.

	POIDS EN KGR. au début	POIDS EN KGR. à la mort	SURVIE
Viande crue.			
Marcelle, chienne loulou	4,6	2,3	38 jours.
Chien nourri à la patée.			
Arthur, griffon	6,5	4,7	17 »
Chiens nourris à la viande cuite.			
René	4,3	2,8	22 »
Paul	6,5	4,4	20 »

Deux faits, qui n'ont d'ailleurs rien de spécial à la méningite tuberculeuse, car on les retrouve dans toutes les tuberculoses expérimentales du chien, se dégagent de la lecture de ces tableaux.

1° La gravité de la méningite tuberculeuse est proportionnelle à la dose de culture tuberculeuse injectée dans le liquide céphalo-rachidien.

Les animaux de la première série, en comptant *Criton*, qui a été sacrifié au bout de 95 jours, ont eu une survie moyenne de *35 jours*.

Les animaux de la seconde série ont eu une survie sensiblement plus longue, bien que j'en aie sacrifié deux, l'un au 93me, l'autre au 82me jour. On trouve une survie moyenne de *48 jours*.

Enfin, si l'on injecte des produits solubles du bouillon de culture avec les bacilles tuberculeux, la mort est encore bien plus rapide. Les animaux de la troisième série n'ont survécu que *23 jours* en moyenne.

2° La seconde conclusion qui se dégage de la lecture de ces tableaux, c'est l'influence heureuse de l'alimentation à la viande crue dans la majorité des cas. La comparaison de la survie des animaux nourris avec de la viande cuite et des animaux nourris avec de la viande crue, est significative à cet égard.

Dans la première série, les animaux nourris avec de la viande crue ont eu une survie moyenne de 44 jours. Cette moyenne est certainement trop faible, un des chiens, *Criton,* ayant été sacrifié au 95me jour de la maladie, son état général étant encore excellent. Mais il mangeait 1 kilogr. de viande crue par jour et son entretien devenait par trop dispendieux.

Par contre, les animaux nourris à la viande cuite dans des conditions tout à fait semblable, n'ont eu en moyenne que 18 jours de survie.

Dans la deuxième série, l'injection de bacilles étant environ 10 fois moindre que dans la sérié précédente, la survie des animaux à la viande crue a été de 52 jours. Celle des animaux à la viande cuite de 49 jours.

Enfin dans la troisième série d'expériences, malgré une dose très forte de culture tuberculeuse avec le bouillon de culture, la mort est survenue plus tardivement chez le chien nourri avec de la viande crue. Il a survécu 38 jours. Les deux chiens à la viande cuite sont morts, l'un au bout de 22 jours, l'autre au bout de 20 jours. Un seul chien, mis à la pâtée, mais mangeant très mal, est mort au bout de 17 jours.

Ainsi l'action constante de l'alimentation par la viande crue, comparée à l'alimentation par la viande cuite, a été d'augmenter la survie des animaux, sans enrayer complètement la marche de la maladie. Il semble même que cette influence heureuse de la viande crue soit plus nette, lorsque l'infection tuberculeuse est plus grave.

III. — Symptômes du développement de la méningite.

Pendant les premiers jours après l'inoculation rien ne vient encore révéler la terrible maladie qui évolue chez l'animal. Le chien est vif, il a bon appétit, son poids ne varie pas, la température normale se maintient à une hauteur normale.

Hyperesthésie de la nuque. — Un des premiers signes qui révèle le développement de la méningite, c'est l'hyperesthésie de la nuque. D'après mes notes, ce symptôme apparaît de 3 à 15 jours après l'inoculation, dans le plus grand nombre de cas, au bout de 8 jours. On peut souvent en prévoir le développement quelque temps à l'avance aux secousses continuelles de la tête que présente l'animal : il semble sentir quelque chose qui le gêne sur la nuque et dont il veut se débarrasser.

La recherche de ce signe est facile, il suffit de serrer assez fortement les muscles de la nuque pour provoquer une douleur vive qui fait crier l'animal. Les douleurs sont encore plus fortes si l'on essaye de fléchir la tête ou de la mettre en extension. Certains animaux poussent des cris déchirants au moindre mouvement imprimé à leur tête.

Contracture de la nuque. — La contracture de la nuque va de pair avec l'hyperesthésie que nous venons de signaler : elle apparaît à peu près en même temps.

Cette contracture est médiocre et il est facile de la vaincre : le chien tient la tête immobile, légèrement en extension, attitude qui peut le gêner pour prendre ses aliments dans son écuelle. Il est rare que le chien ait la tête contracturée en flexion.

Cette contracture peut disparaître; elle suit l'aggravation ou l'amélioration de la maladie. Dans le plus grand nombre de cas, la marche de la maladie étant rapidement progressive, la contracture s'accentue jusqu'à la mort. Mais sur deux animaux qui ont guéri de la première poussée aiguë de leur méningite, la contracture au début très marquée, a fini par s'atténuer et par s'effacer complètement.

Ces deux symptômes, hyperesthésie et contracture de la nuque, semblent tenir à l'intensité de la lésion des méninges et à sa localisation. Sur les 20 animaux, dont nous avons fait l'autopsie, ces deux symptômes avaient été notés 12 fois; dans tous ces cas il existait un exsudat épais à la face inférieure de la protubérance et autour du bulbe.

Sur huit chiens, qui n'avaient présenté pendant leur maladie ni contracture, ni hyperesthésie, un seul animal (Livie) avait des lésions tuberculeuses très étendues dans ces mêmes régions. Cinq avaient des lésions tuberculeuses péribulbaires et à la face antérieure de la protubérance, mais beaucoup moins nettes, et appréciables seulement à la loupe ou au microscope pour quelques uns. Enfin, sur deux animaux il n'y avait d'exsudat tuberculeux ni sur le bulbe, ni sur la protubérance.

Troubles paralytiques. — Lorsque la maladie continue son évolution, des phénomènes paralytiques apparaissent et s'accentuent jusqu'au moment de la mort.

La démarche, qui était déjà gênée par l'immobilité de la tête, devient encore plus bizarre. L'animal titube; il n'avance plus en ligne directe, mais oscille à droite et à gauche, se précipite ou s'arrête brusquement, oscillant d'avant en arrière. Chez certains chiens cette instabilité est telle qu'ils doivent forcément rester couché. S'ils se dressent péniblement sur leurs pattes, ou bien ils tombent sur leur derrière, ou bien se précipitent sur le sol la tête en avant.

Ces troubles dans les mouvements volontaires tiennent à deux causes que l'on peut reconnaître assez facilement : la perte du sens musculaire, les phénomènes de déficience musculaire généralisée.

La perte du sens musculaire se reconnait à des anomalies dans les attitudes spontanées ou provoquées du chien.

L'animal étant sur ses pattes, si l'on croise en X les deux pattes antérieures, il reste dans cette position : jamais on n'obtiendra cela d'un chien normal non dressé.

Lorsque l'animal marche, il lui arrive souvent de croiser ainsi ses deux pattes antérieures. Certains chiens s'appuient sur la face dorsale de l'extrémité d'une de leurs pattes antérieures, et restent longtemps dans cette situation sans s'en apercevoir. Dans tous ces cas il ne s'agit pas de paralysie : un instant après, le chien reprend et garde au repos comme pendant la marche l'attitude habituelle de sa patte. C'est seulement parce qu'il ne sait plus la position exacte des segments de ses membres qu'il garde si facilement les attitudes anormales.

A cette perte du sens musculaire, s'ajoutent des phénomènes de déficience, prédominant en général soit sur les pattes antérieures, soit sur le train postérieur. Cette diminution de la force se révèle en regardant marcher le chien; on le voit faiblir sur ses pattes, ou ébaucher un grand écart, ses pattes glissant à droite et à gauche. On devine cette faiblesse aux efforts de l'animal pour se dresser sur ses pattes; une chienne (Aspasie) qui présentait au maximum ces symptomes parétiques, était obliger pour se relever, de s'appuyer le museau contre la terre, puis elle écartait ses pattes postérieures, et lentement essayait de se dresser sur ses pattes antérieures, pour retomber d'ailleurs aussitôt. Pour se maintenir assise sur son derrière elle devait tenir très écartées et raidies ses pattes antérieures qui l'étayaient ainsi à droite et à gauche.

A mesure que l'état s'aggrave, les troubles moteurs s'accentuent. Il n'est pas très rare d'observer une contracture des membres antérieurs ou postérieurs : les membres raidis, difficiles à fléchir, présentent des réflexes exagérés; deux ou trois chocs sur les tendons provoquent une rigidité de toute la patte.

La difficulté que l'animal éprouve à se mouvoir augmente rapidement; s'il essaye de marcher, il s'épuise en quelques pas et finit par ne plus pouvoir se déplacer. Il reste couché dans sa cage, immobile, se trainant avec peine jusqu'à l'écuelle qui contient l'eau ou la viande.

Divers troubles d'ordre moteur s'observent encore chez les animaux au cours de la méningite tuberculeuse. Trois d'entre eux ont présenté des accès épileptiformes.

Une chienne de la deuxième série (Lepidia) eut quelques accès dans les premiers jours de sa maladie après l'inoculation. Tous ces accès cessèrent pour ne plus se reproduire.

Chez un jeune chien (César), inoculé le 26 mars, les accès d'épilepsie apparurent le 5 avril, et persistèrent jusqu'à la mort, vers la fin d'avril. Ces accès se reproduisaient plusieurs fois par jour : il suffisait d'exciter l'animal ou de lui imprimer quelques mouvements pour provoquer aussitôt un accès. En dehors de ces accidents, l'animal ne présenta qu'une hypothermie progressive pendant les cinq derniers jours de sa maladie, et quelques phénomènes de déficience musculaire. Rien à l'autopsie ne permettait d'expliquer cette manifestation anormale de la maladie; il n'y avait qu'un exsudat léger sur la face antérieure de la protubérance.

Chez un autre chien j'ai observé quelques attaques d'épilepsie localisées au membre inférieur droit; l'autopsie ne me permit de découvrir aucune lésion localisée de l'écorce, aucun tubercule cérébral.

Troubles psychiques. — Lorsque la maladie se prolonge assez longtemps, les troubles mentaux deviennent très nets. Pendant la période aiguë l'animal est triste, hargneux et devient de plus en plus indifférent à mesure que son état s'aggrave.

Lorsqu'il a échappé à cette première poussée, et que la maladie passe pour ainsi dire à l'état chronique, l'état mental du chien reste encore le meilleur témoin de la profonde atteinte des centres nerveux. L'état général peut se rétablir parfois complètement, comme chez Criton, qui avait un appétit superbe, mangeait un kilogramme de viande crue par jour et engraissait; l'intelligence semble s'affaiblir de plus en plus. L'animal reste dans sa cage, immobile, l'air indifférent, parfois la gueule perpétuellement ouverte, ce qui contribue à lui donner l'air d'un véritable idiot. Il a des accès de colère absurde; il hurle furieusement, puis un instant après se laisse approcher et caresser. Rien dans l'allure de l'animal ne traduit plus aucune intelligence.

Ici encore à l'autopsie, on ne trouve pas de lésions diffuses qui puissent expliquer cette symptomatologie; il doit s'agir bien plutôt de troubles liés à une intoxication chronique.

Nous rapprocherons de ces faits *la cécité psychique,* qu'il nous a été donné d'observer chez un de nos animaux (Cocles). Elle était surtout très nette du côté gauche : il ne reconnaissait plus un geste menaçant de la main, et ne clignait même pas la paupière; il se dirigeait pourtant très bien à travers les obstacles.

Un autre chien, Criton, présenta quelques *crises d'hydrophobie :* il suffisait

pour les provoquer d'approcher de l'animal une écuelle remplie d'eau.

Troubles viscéraux. — Les troubles viscéraux sont peu apparents. Les animaux ne vomissent presque jamais. La constipation existe parfois.

Quant aux pouls et à la température, il est difficile d'apprécier leur modification. D'après quelques exemples, il m'a semblé que la respiration se ralentissait pendant les quelques jours qui précèdent la mort, le pouls devenant au contraire beaucoup plus rapide. Chez un chien (César) pendant les cinq derniers jours de la vie, l'animal étant très affaibli, le pouls très irrégulier s'accélerait énormément pendant l'inspiration, se ralentissait pendant l'expiration.

L'hypothermie dans la méningite tuberculeuse. — La modification qu'imprime à la température du corps l'évolution d'une méningite tuberculeuse expérimentale chez le chien, est intéressante et n'avait pas été remarquée jusqu'ici.

Chez l'homme la courbe thermique au cours de la méningite tuberculeuse a été étudiée surtout chez l'enfant et l'on sait que d'après Roger on peut la diviser en trois périodes.

Dans une première période, la température s'accroît et oscille entre 38°5 et 39°5.

Dans une deuxième période, la température se rapproche de la normale : on peut même observer de l'hypothermie.

Dans une troisième période enfin, peu de temps avant la mort, nouvelle élévation de température parfois très considérable.

La courbe thermique de la méningite tuberculeuse de l'adulte été peu étudiée : on observe en général de l'hypothermie, parfois une température normale.

Sur le chien nous n'avons jamais constaté une courbe thermique du type décrit par Roger.

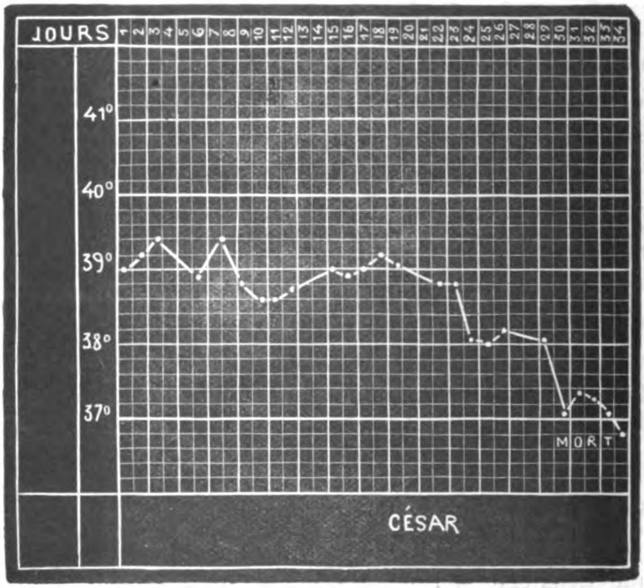
Presque toujours on observe une hypothermie progressive jusqu'à la mort, hypothermie quelquefois précédée d'une élévation de température de courte durée.

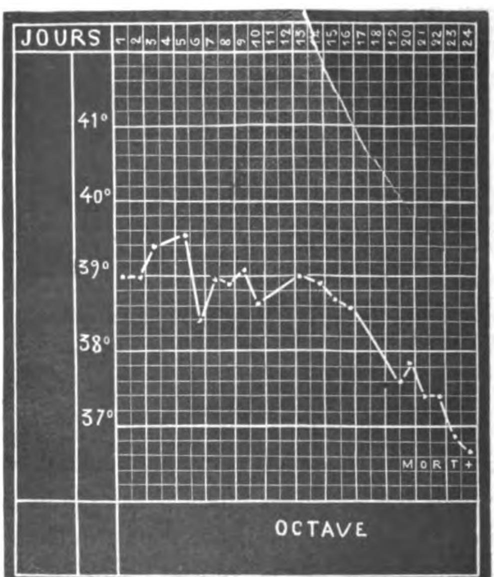
Nous rappelons que *la température normale du chien est de 39°3.*

Cette hypothermie est pour ainsi dire constante; je n'ai observé une température normale ou supérieure à la normale, pendant tout le cours de la maladie que sur deux des 24 chiens étudiés, l'un (Alcibiade) avait une tuberculose pulmonaire confluente, qui, évoluant en même temps que la méningite, a dû modifier l'aspect de la courbe; l'autre (Cincinnatus) avait des escarres sur le ventre, accident infectieux qui a dû également provoquer de la fièvre.

Dans le plus grand nombre des cas la courbe thermique est au-dessous

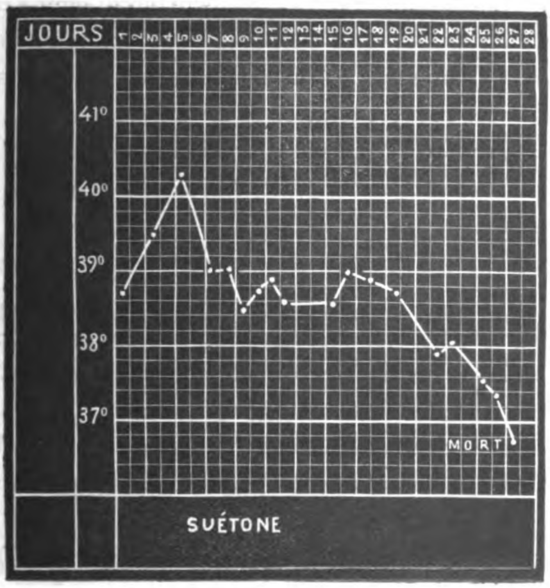
de la normale dès le début et descend régulièrement. En voici quelques exemples.





Dans une autre variété, la température très élevée au début ne tarde pas à baisser, et suit alors une marche progressivement descendante,

l'hypothermie s'accentuant à mesure qu'apparaissent des symptômes cérébraux plus graves.



Cette hypothermie paraît en rapport avec la gravité de la maladie.

Si l'on met à part les animaux qui n'ont pas eu d'hypothermie (Alcibiade, Cincinnatus), par suite d'infection secondaire, il reste six chiens chez lesquels la température n'est jamais tombé au dessous de 38° (Aspasie, Criton, Ciceron, Tacite, Cocles, Lepidia). Sur ces six animaux, quatre ont survécu très longtemps : Criton a été sacrifié au 95e jour de sa maladie; Ciceron a été sacrifié au 93e jour de sa maladie; Lepidia a été sacrifiée au 82e jour de sa maladie; Cocles a survécu 146 jours à l'inoculation.

Dans le stade préagonique la température baisse toujours : quelquefois il existe une hypothermie extrême qui se maintient pendant plusieurs jours. Nous pourrions en citer plusieurs exemples, en voici quelques uns assez curieux :

Marcelle.

13 août	38°2
17 »	37°8
19 »	37°9
31 »	36°
3 septembre	32°5
4 »	mort.

Œdipe.

5 mars	38°
7 »	37°8
8 »	37°6
9 »	37°4
10 »	37°3
11 »	36°2
12 »	35°
13 »	33°8
15 »	mort dans la nuit.

Dans les quelques recherches sur la méningite tuberculeuse expérimentale, SICARD(1) signale chez le chien une élévation de température préagonique, pouvant atteindre 42°. Cette fièvre devait tenir à une infection de la plaie, car pour arriver à la membrane atloido-occipitale, il incisait tous les muscles de la nuque « créant ainsi une perte de substance souvent énorme », suivant ses propres termes.

Il est donc bien certain que sur le chien l'évolution de la méningite tuberculeuse par inoculation occipito-atloidienne provoque une hypothermie progressive.

Il est exceptionnel d'observer une courbe thermique semblable chez l'homme.

WUNDERLICH(2) signale bien que parfois à l'approche de la mort, la température s'abaisse : « bien qu'elle ne descende pas à l'état normal, elle diminue cependant de plusieurs degrés ».

GNANDIGER, cité par M. CH. RICHET(3), signale trois cas de méningite tuberculeuse chez l'homme où la température est tombée au dessous de 32°, et dans un cas jusqu'à 28°6.

DESCHAMPS, élève de GIRODE, rapporte dans sa thèse(4) un certain nombre d'observations de méningite tuberculeuse avec hypothermie très marquée chez l'homme. Après une période d'hyperthermie, le malade arrive progressivement à présenter une température au dessous de la normale, qui, un ou deux jours avant la mort, peut tomber au dessous de 35° et encore plus bas. Dans l'observation V, la température notée pendant la dernière journée de la vie, fut le matin de 34°6 et le soir de 35°4. Il en conclut que « la méningite tuberculeuse présente une forme particulière dans laquelle la tendance au refroidissement constitue un des phénomènes dominant et durable et amène la courbe à des niveaux inférieurs à 35°2 et à 34°4 ».

L'auteur pense que la localisation de la méningite tuberculeuse pourrait avoir une influence sur cette hypothermie. « Les lésions occupaient dans tous les cas l'espace perforé postérieur et la face inférieure de la protubérance; c'est du bord inférieur du pont de Varole, comme foyer principal que les lésions semblaient rayonner. »

On peut remarquer à ce propos que sur nos animaux aussi les lésions

---

(1) SICARD : *Les injections sous-arachnoidiennes.* Thèse, Paris, 1900. Carré et Naud, éditeurs, page 102.

(2) WUNDERLICH : *La température dans les maladies*, p. 400.

(3) CH. RICHET : *La chaleur animale.* Alcan. 1889, p. 129.

(4) DESCHAMPS : *De l'hypothermie dans la méningite tuberculeuse.* Thèse de Paris, 1891.

prédominaient à la face inférieure de la protubérance et autour du bulbe. Et il semble que ce soit là un argument en faveur de l'opinion de Girode. Mais l'étude plus détaillée des animaux me porte à penser que c'est bien la méningite tuberculeuse et non sa localisation qui provoque l'hypothermie.

Sur un chien (Properce) l'évolution de la méningite a été suraigue et à l'autopsie il n'existait pas de fausses membranes à la base de l'encéphale. On constatait une congestion intense des deux hémisphères et quelques traînées purulentes dans les scissures. Cet animal présenta pourtant une hypothermie des plus nettes.

L'injection ayant eu lieu le 26 mars, on notait le 28 mars une température de 38°.

29 mars	38°6
30 »	38°4
1 avril	33°
2 »	mort.

Un autre chien (Tite-Live) a pendant 8 jours une température normale, puis la température s'abaisse progressivement.

4 avril	38°6
6 »	38°4
9 »	37°5
10 »	37°
11 »	mort.

A l'examen on ne trouvait aucune lésion appréciable, aucune fausse membrane sur le cerveau ou sur la moelle dans toute sa hauteur.

Pourtant les préparations par frottis de la région basilaire du cerveau montrent de très nombreux bacilles de la tuberculose agglomérés, et de nombreux leucocytes.

L'hypothermie nous paraît donc relever, d'après ces deux exemples, de l'évolution même de la méningite tuberculeuse et non pas de la localisation de la lésion. Mais pour le démontrer plus nettement, il faudrait vérifier si une méningite tuberculeuse expérimentale de la surface convexe des hémisphères s'accompagne aussi d'un abaissement de la température du corps.

De l'amaigrissement dans la méningite. — La profonde atteinte de l'organisme se marque non seulement par l'hypothermie, mais aussi par l'amaigrissement progressif des animaux. Cet amaigrissement ne tient pas à un défaut de l'alimentation : l'appétit est en général conservé, le chien mange chaque jour sa ration entière. Ce n'est que sur les chiens de la

troisième série, ayant reçu en injection le bouillon de culture en même temps que les bacilles tuberculeux, que l'alimentation fut plus difficile. Il est vrai que la forte chaleur exerçait aussi une influence défavorable, l'expérience ayant eu lieu au mois d'août.

L'amaigrissement pour la majorité des chiens ne tient donc pas à l'insuffisance de l'alimentation mais à l'évolution même de la maladie, et la courbe des poids, comme la courbe thermique peut renseigner sur l'état exact de l'animal.

La mort arrive lorsque l'animal a perdu 25 ou 30 °/₀ de son poids en général. Le poids primitif de chaque animal étant supposé égal à 100, voici quel était le poids au moment de la mort :

Première série.

Hippocrate	70
Œdipe	71
Alcibiade	76
Phryné	76
Aspasie	79
Athanase	87
Laïs	88
Criton	98 sacrifié dans un état général parfait.

Deuxième série.

Virgilia	67
César	67
Cincinnatus	68
Octave	78
Livie	79
Tacite	85
Properce	86
Suétone	87
Tite-Live	90
Cocles	90
Cicéron	112 sacrifié en bon état.
Lepidia	116 sacrifié en bon état.

Troisième série.

Marcelle	50
René	65
Paul	67
Arthur	72

Si l'on ne tient pas compte des animaux qui ont été sacrifiés en bon état après une survie de 80 à 95 jours, on peut calculer que le poids moyen au moment de la mort est de 78 dans la première sérrie, 79,7 dans la

deuxième série, 61 seulement dans la troisième série où la maladie a été plus grave par suite de l'injection du bouillon de culture, et où les effets de l'inanition se sont associés probablement à ceux de la maladie.

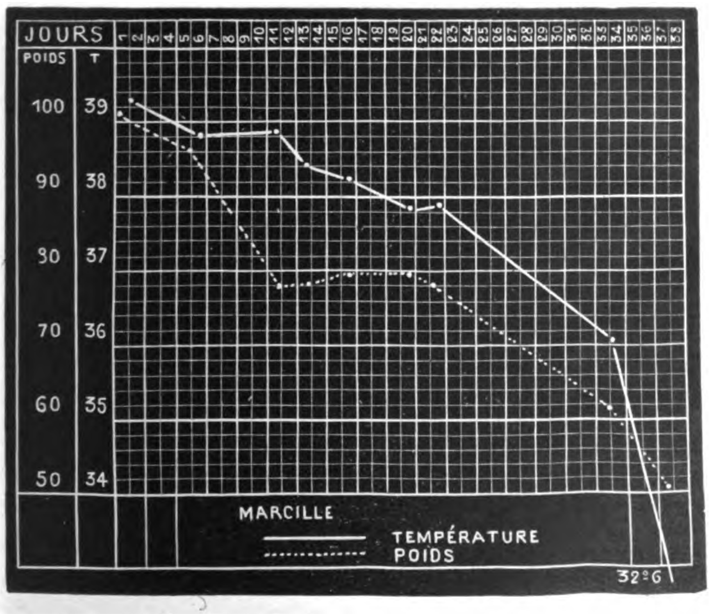
Il n'y a rien là de spécial à la méningite tuberculeuse ; un chien atteint de tuberculose pulmonaire, meurt aussi lorsqu'il a perdu 25 à 30 % de son poids.

Chez les animaux qui ont survécu et qui ont été sacrifiés, le poids s'est maintenu sensiblement au dessus de cette moyenne.

Ciceron	112
Lepidia	116
Criton	98
Cocles	90

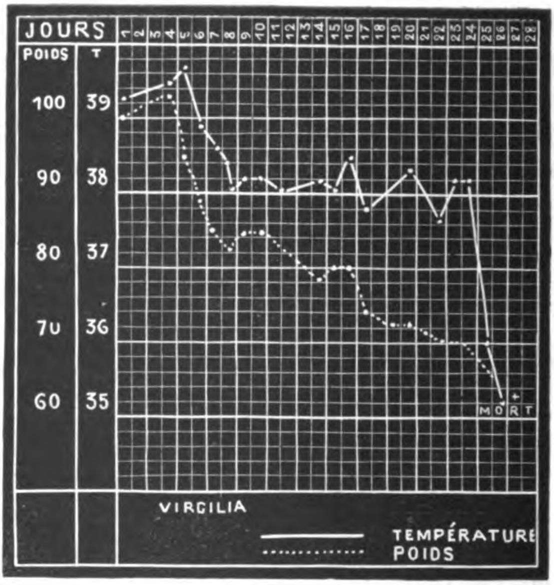
Ces quatre animaux n'ont pas présenté ce poids élevé d'une façon constante. Ils ont eu des baisses de poids coïncidant avec les périodes plus ou moins graves de leur maladie.

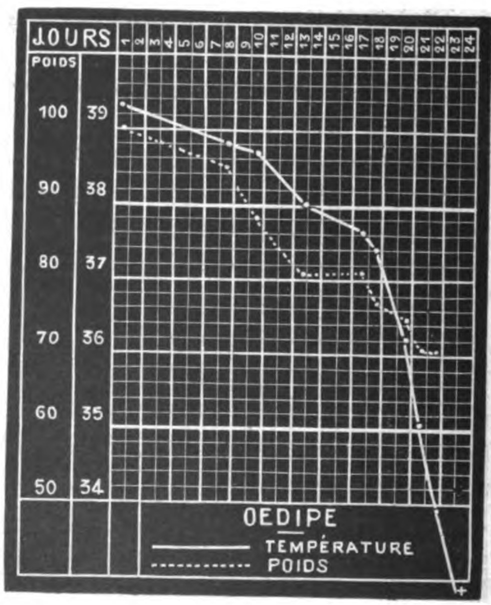
Si l'on suit la marche de l'amaigrissement pendant le cours de la méningite tuberculeuse, on voit que la perte de poids est progressive et qu'elle est en général parallèle à l'abaissement de la température. Sur les courbes ci-jointes, on pourra se rendre compte plus exactement de ce fait.



Pour rendre comparable ces trois tracés, nous avons supposé le poids primitif de l'animal égal à 100.

Chez quelques animaux ayant présenté une maladie à allure plus lente, nous avons observé un parallélisme plus net entre la température et





le poids : la température baissant comme le poids et se relevant comme lui. Ainsi *Cocles* pèse 7,8 kilogr. au début de l'expérience. Sa température

est de 38°5. Au commencement de mai, son poids oscille entre 6 et 6,5, sa température entre 37°5 et 38°; il est très malade. En juin, son poids oscille entre 7 et 7,3 kilogr., la température entre 38° et 38°5.

On observe le même parallélisme chez Lepidia.

Au début :	Poids, 6 kilogr.	Température, 39°.
Au milieu d'avril :	Poids, 5 à 5,3 kilogr.	Température, 38° à 38°5
A la fin de mai :	Poids, 6,5 à 7 kilogr.	Température, 38°5 à 39°.

Somme toute, il semble que c'est sous l'influence d'une seule et même cause que l'animal présente à la fois cet amaigrissement et cette hypothermie, cette cause profonde étant probablement, comme nous allons le voir, une intoxication du système nerveux central.

IV. — Causes de la mort dans la méningite tuberculeuse expérimentale.

Sur les 24 chiens qui ont servi à ces trois séries d'expérience, tous sont morts. Il est vrai que nous avons sacrifié trois animaux plus résistants, après les avoir suivis pendant trois mois; il est impossible d'affirmer qu'ils n'auraient pas fini par guérir complètement. Tout ce que nous savons, c'est qu'à l'autopsie ces trois animaux présentaient des lésions parfois considérables. D'autre part, nous avons conservé un quatrième animal qui avait aussi résisté à la première poussée aiguë de la maladie (Cocles). Après avoir présenté des troubles moteurs et psychiques de plus en plus graves, il a fini par mourir cachectique, 146 jours après l'injection de bacille tuberculeux dans ses méninges.

A quoi tient la gravité exceptionnelle de la méningite tuberculeuse qui paraît à peu près fatale aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Faut-il incriminer les lésions des méninges, ou ne s'agit-il pas plutôt d'une intoxication profonde du système nerveux central.

1. *Les lésions.* — Nous avons procédé avec soins à l'autopsie des 20 chiens des deux premières séries. Dans tous les cas nous avons trouvé des lésions plus ou moins nettes, plus ou moins accentuées.

Les lésions sont presque toujours localisées au pourtour du bulbe et à la face inférieure de la protubérance. En général on trouve à ce niveau un exsudat pouvant mesurer en épaisseur 1 à 2 millimètres, engainant le bulbe et la région supérieure de la moelle, se prolongeant sur la face antérieure de la protubérance et venant finir au niveau du chiasma optique. Parfois l'exsudat est plus léger, on ne le voit nettement qu'à la loupe ou même seulement sur des coupes examinées à un faible grossissement.

Sur deux chiens, Properce et Tite-Live, nous n'avons pas pu retrouver

la lésion locale proprement dite. Sur Properce on observait seulement une congestion extrême du cerveau avec quelques traînées purulentes dans les scissures. Chez Tite-Live nous n'avons pu trouver des bacilles au milieu des leucocytes que sur les préparations par frottis.

Cette localisation des lésions au niveau du bulbe et à la protubérance s'explique facilement. C'est au même point que confluent des substances inertes injectées dans le liquide cephalo-rachidien par la membrane occipito-atloidienne. En 1/2 heure à 1 heure des granulations d'encre de Chine ont envahi la base du cerveau (SICARD(1)).

Nous n'insisterons pas sur l'étude histologique de cet exsudat tuberculeux qui a été faite d'une façon très complète par PERON(2). A ce niveau la pie-mère est transformée en une couche très épaisse qui tapisse la substance blanche sans la pénétrer. Cet exsudat est constitué par une infiltration de cellules embryonnaires extrêmement serrées. On n'y retrouve pas de centres caséeux nets, analogues à ceux que PERON a décrit dans la méningite de l'enfant. Les bacilles eux-mêmes sont rares et difficiles à colorer sur des coupes : on les trouve plus facilement sur des préparations par frottis.

Au niveau de cet exsudat les vaisseaux sont fortement dilatés, et les artérioles qui pénètrent dans la substance nerveuse sont entourées sur une longue partie de leur trajet par un manchon épais de leucocytes.

Localisations viscérales. — Les bacilles tuberculeux injectés dans les méninges n'y restent pas localisés, et ils peuvent parfaitement envahir d'autres points de l'organisme. Sur 9 des 20 animaux que j'ai autopsiés, soit dans près de la moitié des cas, j'ai trouvé des localisations viscérales tuberculeuses.

Le foie était le plus souvent intéressé : cinq fois j'ai trouvé une tuberculose miliaire du foie : la foie ne présentait parfois qu'un semis discret de granulations, dans d'autres cas c'était une veritable éruption confluente à la surface de l'organe. Sur une coupe on retrouvait des granulations aussi nombreuses.

Cette coïncidence d'une tuberculose miliaire assez étendue du foie avec les lésions méningées avait déjà été notée par RILLIET et BARTHEZ chez les enfants dans la méningite tuberculeuse. Mais sur nos animaux il ne peut s'agir d'une infection sanguine amenant à la fois et pour ainsi dire

---

(1) SICARD : *Les injections sous-arachnoïdiennes.* Thèse de Paris, 1900, p. 52.

(2) PERON : *Recherches sur la tuberculose des méninges.* Archives générales de Médecine. Octobre et novembre 1898.

simultanément une tuberculose miliaire du foie et une meningite tuberculeuse : dans nos expériences la maladie était bien d'abord localisée aux méninges ; les lésions viscérales ne se sont produites que secondairement.

Nous avons observé encore 2 fois des tubercules du pancréas, coïncidant dans un cas avec une tuberculose miliaire du foie ; une fois le rein était touché.

Enfin dans un cas il existait une infiltration pulmonaire étendue.

Sauf chez ce dernier animal, et dans un cas de tuberculose miliaire très étendue du foie, les lésions viscérales étaient trop discrètes pour provoquer directement la mort.

Les lésions méningées ne peuvent pas non plus expliquer la mort des animaux. Elles sont beaucoup trop légères et l'on peut même dire qu'il n'y a pas de proportion entre la gravité des symptomes et l'étendue des lésions. Certains animaux peuvent présenter une méningite suraigue avec des lésions mimimes ; d'autres peuvent se rétablir plus ou moins, survivre pendant des mois malgré des lésions locales bien plus considérables que celles qu'on observe chez d'autres chiens qui ont succombé rapidement. Il intervient certainement un autre facteur pour expliquer l'évolution de la maladie.

2. *Rôle de la toxine tuberculeuse. Action des produits solubles de cultures tuberculeuses.* — L'étude attentive des animaux pendant leur maladie, conduit à cette idée que ce qui fait la gravité de la méningite tuberculeuse, c'est une substance toxique agissant sur toute l'écorce cérébrale. En effet, tandis que la lésion est locale et limitée, les troubles observés sont diffus et relèvent en partie tout ou moins d'une activité diminuée de toute la corticalité. La perte du sens musculaire, les phénomènes de déficience musculaire s'observent sur nos animaux comme sur les chiens privés d'une vaste étendue de leurs circonvolutions. Il n'est pas jusqu'aux troubles psychiques qui ne parlent dans le même sens.

Mais ce qui montre encore mieux le rôle de l'intoxication, c'est l'action du bouillon de culture dépourvu de bacilles, en injection intraveineuse.

Sur des animaux atteints de méningite tuberculeuse et en voie d'amélioration apparente, l'injection de bouillon de culture provoque le retour des troubles anciens ou l'apparition de troubles nouveaux lorsque la maladie a eu une symptomatologie fruste.

Nous avons fait ces recherches sur trois animaux au 80^{me} jour de la maladie. L'un d'entre eux, Cocles, après avoir présenté l'ensemble des troubles qui caractérisent la méningite tuberculeuse, était en voie d'amélioration ; les autres, Lepidia et Cicéron, avaient eu fort peu de symptomes ;

Lepidia avait eu quelques attaques d'épilepsie et un peu de gène dans le mouvement des pattes postérieures. Cicéron n'avait présenté qu'un peu de déficience des pattes antérieures.

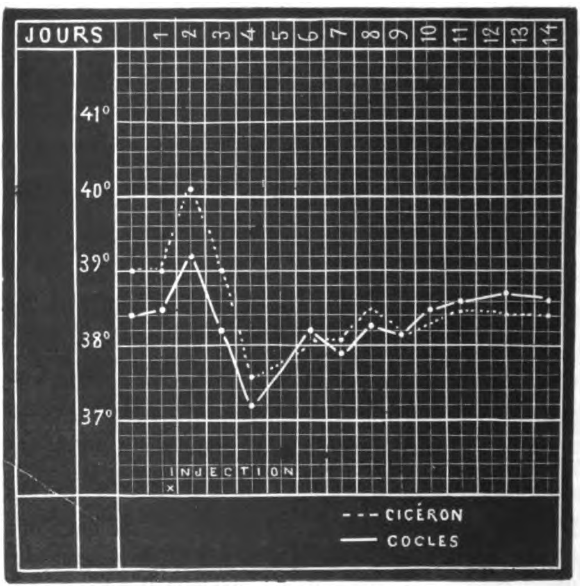
Sur ces trois animaux on n'avait noté qu'une hypothermie légère, leur température n'était jamais tombée au-dessous de 38°. Le 12 juin nous injectons aux trois animaux dans la veine saphène, de doses de bouillon de culture dépourvu de bacilles, proportionnelles à leur poids. (1 c.c. par kilogramme).

Dès le lendemain des troubles méningés graves apparaissaient sur ces trois animaux.

L'action sur la température fut des plus manifestes.

Chez Lepidia la température baissait dès le lendemain, atteignant 38°1 ; le surlendemain elle était à 35°1 ; l'animal mourait dans la nuit.

Sur les deux autres animaux, Cocles et Cicéron, après une hyperthermie très courte, il y eut abaissement très considérable de la température et un retour progressif et lent à la moyenne habituelle.



Cette injection de produits solubles de cultures tuberculeuses sur ces animaux, a donc provoqué d'une façon manifeste une hypothermie assez persistante, après une courte poussée fébrile.

Cette injection a eu une action non moins marquée sur le poids des animaux.

Cicéron a perdu en deux jours 1500 gr. et n'est revenu à son poids normal que 10 jours après.

Cocles est tombé en trois jours de 7 kilogr. à 6,3 kilogr.

Lepidia est passée de 7 kilogr. à 6,1 kilogr. et est morte.

Encore ici la courbe du poids est parallèle à celle de la température.

Sur Cocles tous les symptômes méningitiques étaient très atténués; il ne restait plus qu'une certaine difficulté dans la marche. Dès le lendemain, après l'injection, on constatait de nouveau une hyperesthésie extrême de la nuque et une contracture très marquée des muscles du cou : il titubait et ne se tenait debout qu'avec peine.

Lepidia présenta pendant deux jours plus de troubles que pendant toute sa maladie. Il lui était impossible de se tenir debout, elle oscillait, titubait, s'affaissait sur ses pattes : elle perdait des matières et ses urines.

Enfin, Cicéron qui n'avait jusque là eu d'autres manifestations morbides qu'une légère déficience des membres antérieurs, ne pouvait plus se tenir sur ses pattes et il ne revint qu'au bout de 10 à 15 jours à son état antérieur.

Ainsi l'injection intraveineuse des produits solubles de cultures tuberculeuses chez des animaux atteints de méningite tuberculeuse, mais présentant fort peu de symptomes, fait apparaître aussitôt la plupart des signes qui caractérisent cette maladie en pleine évolution : troubles paralytiques, troubles de l'équilibre, hypothermie, amaigrissement.

C'est encore ici un argument en faveur du rôle de l'intoxication dans la méningite tuberculeuse. Cette idée a déjà été soutenue d'ailleurs par différents auteurs.

Nous rappellerons que PERON (1), en injectant 10 à 12 gouttes de tuberculine brute dans le cerveau du cobaye, sain ou tuberculeux, a provoqué des convulsions et la mort de l'animal en hypothermie.

MM. MARTIN et VAUDREMER (2), en inoculant à des cobayes en injection intracérébrale, soit des microbes tuberculeux broyés, soit le bouillon de culture, ont provoqué la mort en moins de 24 heures.

Sur le chien, M. SICARD (3), en injectant 5 à 30 gouttes de tuberculine

---

(1) PERON : *Recherches sur les tuberculoses des méninges.* Archives générales de médecine. Nov. 1898, p. 571.

(2) MARTIN et VAUDREMER : *Etude sur la pathogénie de la méningite.* Soc. de biologie, 19 nov. 1898

(3) SICARD : *Les injections sous-arachnoïdiennes.* Thèse de Paris, 1900.

dans la région lombaire, a observé des symptomes d'excitation et de dépression et la mort au bout de 5 à 13 jours.

Il nous semble que nos expériences, en démontrant l'identité des symptômes produits par l'évolution de la méningite tuberculeuse et par l'injection des produits solubles du bouillon de culture, mettent nettement en lumière l'influence des toxines tuberculeuses.

Il convient d'ailleurs de ne pas formuler de conclusions absolues et de faire quelques réserves. Les produits solubles contenus dans les cultures tuberculeuses ont aussi une action locale au niveau des lésions méningées : il se produit une congestion assez intense dont on retrouve les traces à l'autopsie : certains symptômes, par exemple la contracture de la nuque qui fut si nette chez Cocles après l'injection, peuvent très bien tenir à une nouvelle poussée inflammatoire au niveau de l'exsudat tuberculeux. Mais pour les animaux qui, comme Lepidia ou Ciceron, n'avaient que des lésions locales fort atténuées, ce sont bien les substances toxiques elles-mêmes qui font apparaitre l'hypothermie, l'amaigrissement, les troubles paralytiques avec une intensité plus considérable que pendant tout le cours de la maladie. Il faut noter aussi que nous injections sur l'animal non pas la tuberculine vraie, mais les produits contenus dans le bouillon de culture qui, comme on le sait, provoquent des réactions inflammatoires locales bien moins intenses.

Cette expérience, aussi bien que les considérations que nous avons développées plus haut, nous paraît donc de nature à confirmer l'importance des troubles toxiques dans la méningite tuberculeuse. S'il est vrai que certains symptômes dépendent des lésions locales des méninges, l'évolution si rapidement mortelle de la maladie paraît tenir à une intoxication profonde du système nerveux.

Paris, janvier 1902.

Aus dem k.k. experimental pathologischen Institute des Hofrates Prof. Dr Arnold Spina in Prag.

Ueber die Einwirkung von Neurin auf den Blutkreislauf(1)

von

Doc. Dr Emanuel FORMÁNEK.

Im Anschlusse auf die Arbeit, « über die Wirkung des Cholin's auf den Blutkreislauf » soll in dieser Abhandlung die ähnliche Wirkung des Neurins geschildert werden.

Neurin $C_5H_{13}NO$ ist ein Trimethylvinylammoniumhydroxyd

$$N \begin{cases} (CH_3)_3 \\ C_2H_3 \\ OH \end{cases}$$

wurde früher mit Cholin (Strecker's) verwachselt. Dasselbe wurde von Liebreich (2) in den durch Einwirkung von Baryumhydrat auf das Protagan erhaltenen Zersetzungsprodukten entdeckt, und von Ad. Beyer(3) ist es synthetisch dargestellt worden, durch Einwirkung von Silberoxyd auf das Bromaethyltrimethyliumbromid $C_2H_4Br\text{-}N \begin{cases} (CH_3)_3 \\ Br \end{cases}$ wobei dieser Verbindung das gesammte Brom entzogen wird und die Vinylbase das Neurin entsteht.

Das Neurin ist ein Zersetzungsprodukt des Lecithin's und es wird auch aus lecitinreichen Materiale wie Hirn, Eidotter, Galle dargestellt. Das mit Aether bereits extrahierte Eidotter, wird weiter mit Alkohol

---

(1) Vorgelegt der böhm. Kaiser Franz Josef Akademie der Wissenschaften.

(2) Liebreich : Annal. d. Chem., CXXXIV, 29. Ber. d. deut. chem. Ges., II, 12.

(3) Beyer : Annal. d. Chem., CXL, 311.

erschöpft, von Aether und Alkohol wird abdestillirt und der Rückstand mit Baryumhydrat behandelt, das Filtrat (nach Entfernung des überschüssigen Barythydrates mittelst Einleitung von Kohlensäure) zur Syrupdicke eingedampft mit absol. Weingeist extrahiert und die alkoholische Lösung mit Platinchlorid gefällt. Der so erhaltene hellgelbe Niederschlag wir in Wasser gelöst mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das von Schwefelplatin abfiltrierte Filtrat zur Syrupdicke abgedampft und im Vacuum über Schwefelsäure der Krystalisation überlassen wobei das Neurin als Chlorhydrat in zerfliesslichen Nadeln auskrystallisirt. Reine Base wird durch Behandlung des salzsauren Salzes mit frisch gefälltem Silberoxyd erhalten.

Die reine Base ist eine syrupöse farblose im Wasser und Weingeist leicht lösliche Substanz von stark alkalischer Reaktion. Mit Säuren bildet das Neurin hygroskopische Salze. Beim Erwärmen zerfällt das Neurin unter Abspaltung von Trimethylamin. Mit Platinchlorid bildet das Neurin ein Platindoppelsalz $(C_5H_{12}NOCl)_2PtCl_4$ unlöslich in Alkohol und wenig löslich in kaltem Wasser; mit Goldchlorid bildet es ein Golddoppelsalz $C_5H_{12}NOClAuCl$ ebenfalls unlöslich in Alkohol, Aether und sehr wenig löslich in kaltem Wasser.

BRIEGER fand das Neurin bei der Fleischfäulniss und es wird dasselbe von ihm auch zu den sogen. Ptomainen gerechnet.

Das Neurin ist sehr giftig. 0,04 pro Kgr. Kaninchen tödtet dasselbe unter heftigen Krämpfen. Von den Vergiftungserscheinungen wären hauptsächlich Speichelfluss, Dyspnoe, Diarrhoen, Pulsverlangsamung und Absinken des Blutdruckes zu erwähnen.

Anfang im ersten Versuche wurde das injicirte Chlorid aus der käuflichen 25 % Neurinlösung dargestellt benützt; bei der Analyse des Platindoppelsalzes ergab sich folgendes Resultat :

0,5468 der im Wacuum über Schwefelsäure getrockneten Substanz gab 0,184 Platin, d. i. 33,65. Theoretisch aus der Formel $(C_5H_{12}NOCl)_2PtCl_4$ berechnet ist 31,87 Pt. Aus diesem Analysenresultate ist zu ersehen das unser Präparat der Hauptmasse nach aus Neurin bestand welches aber bereits theilweise in Trimethylamin gespalten war.

Um mit reinem Präparate zu arbeiten wurde die käufliche Neurinlösung mit Salzsäure neutralisirt, bei schwach sauerer Reaktion am Wasserbade abgedampft mit absolutem Alkohol extrahirt, Alkohol dann verdunstet, der Rückstand wie der mit absolutem Alkohol aufgenommen und mit Platinchlorid ausgefällt. Durch Zersetzung mit Schwefelwasserstoff erhielten wir das reine Chlorid welches in übrigen Versuchen zur Verwendung kam.

Dadurch erhielten wir ein Präparat dessen Platindoppellsalz beim glühen 32,00 % Platin gab (0,1014 der Substanz gab 0,025 Pt).

Versuch I.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 4 %-iger Neurinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	25		58		
Injection von 1 c.c. .	26 dann 22 hohe Wellen	Beschleunigung um 4 % Verlangsamung um 12 %	158 170	Anstieg um 172 % Anstieg um 193 %	Die folgende Injection war unwirksam.

Der Versuch lehrt dass die intravenöse Injektion von Neurinchlorid den Blutdruck, der in diesem Falle niedrig war, stark erhöht. Während des Anstieges erfährt der Puls eine unbedeutende Acceleration, dieselbe macht dann aber einer Retardation mit hohen Pulswellen Platz. Nach einiger Zeit stellen sich wieder normale Verhältnisse ein. Diese Erscheinungen traten nur nach der ersten Injection auf, eine Erfahrung die sich im Laufe der Untersuchungen des Oefteren wiederholt hat. Es ist demgemäss nur die erste Injection als ausschlaggebend anzusehen. Schon die zweite Injection kann gänzlich oder theilweise ohne Wirkung verlaufen. Dies ergibt sich aus dem folgenden Versuche (II).

Versuch II.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 4 %-iger Neurinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	26		124		
Injection von 1 c.c. .	9 hohe Wellen	Verlangsamung um 65 %	310	Anstieg um 150 %	Während des Drucksteigens findet enorme Pulsacceleration statt.
Vor der Injection . .	16		144		
Injection von 1 c.c. .	16	keine	230	Anstieg um 59 %	

Auch dieser Versuch führte zu demselben Resultate. Ein beträchtlicher Anstieg des Blutdruckes in dessen Beginne aber die Beschleunigung des Pulses viel mächtiger war als im Versuche Nr I. Hierauf stellte sich abermals eine Retardation der Herzarbeit ein wobei hohe Wellen geschrieben wurden.

Die zweite Injection bewirkte weder eine Acceleration noch eine Retardation, sondern nur einen bedeutend schwächeren Anstieg des Blutdruckes.

Versuche an Thieren mit Vagotomie und darauffolgender Atropinisirung ergaben Folgendes :

Versuch III.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Durchtrennung der Vagi.* Injection von 4 % Neurinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	14		82		
Injection von 1 c.c. .	8 enorm hohe Wellen	Verlangsamung um 43 %	250	Anstieg um 205 %	
Atropininjection . .	die hohen Wellen verschwanden				Acceleration

Auch nach der Vagotomie stellte sich die Retardation der Herzarbeit ein und die Wellen wurden hoch. Die Erhebung des Blutdruckes ist eine mächtige. Eine Pulsbeschleunigung konnte nicht constatirt werden.

Während noch die hohen Pulswellen geschrieben wurden, wurde intravenös Atropin injiciert, worauf die hohen Wellen verschwanden und der Puls beschleunigt wurde.

Die eben geschilderten Veränderungen stellen sich aber nur nach der Injection grosser Mengen des Neurins ein.

Es lehrt dies der nachfolgende Versuch Nr IV.

Versuch IV.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Durchtrennung der Vagi.* Injection von 4 %iger Neurinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der injection . .	18		94		
Injection von 1 c.c. .	Puls unzählbar	enorme Beschleunigung	310	Anstieg um 229 %	
Vor der Injection . .	20		120		
Injection von 2 c.c. .	24 dann	Beschleunigung um 20 %	260	Anstieg um 117 %	
. .	9 enorm höhe Wellen	Verlangsamung um 55 %	284		
Atropininjection					
Vor der Injection . .	18 kleine Wellen		94		
Injection von 2 c.c. .	19	Beschleunigung um 5 %	104	Anstieg um 10 %	

Trotzdem das Thier für dieses Experiment ebenso vorbereitet war wie im Versuche III. wirkte die erste Injection in einer anderen Weise. Der Blutdruck stieg zwar wie früher mächtig an aber die Retardation des Pulses trat nicht ein. Erst als bei der zweiten Injection die Dosis verdoppelt worden war trat eine auffallende Pulsretardation mit hohen Pulswellen trotz der Vagotomie ein.

Als hierauf das Thier atropinisirt worden war trat nach der Injection eine Pulsbeschleunigung mit niedrigen Pulswellen und Steigerung des Blutdruckes ein.

Diese Erfahrungen lehren dass die Verzögerung der Herzthätigkeit nach der Injection des Neurins durch Erregung der peripheren Vagusenden hervorgerufen wird und dass dieselbe nur bei grösseren Neuringaben mit Sicherheit zur Beobachtung gelangt.

Um Aufschluss über die nähere Ursache der Steigerung des Blutdruckes zu gewinnen, wurde dem Versuchsthier nach der Methode Spina's das verlängerte und das übrige Rückenmark ausgebohrt.

Die Versuche nahmen den folgenden Verlauf :

Versuch V.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Ausbohrung des ganzen Rückenmarkes.* Infusion von 500 c.c. physiologischer Kochsalzlösung. Injection von 4 %iger Lösung des Neurinchlorid in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	22		98		
Injection von 1 c.c. .	21 höhere Wellen	Verlangsamung um 4 %	160	Anstieg um 63 %	
Atropininjection.					
Vor der Injection . .	29		120		
Injection von 1 c.c. .	29		136	Anstieg um 13 %	

Trotz der Zerstörung des ganze Rückenmarkes hat das Neurin demnoch einen Anstieg des Blutdruckes bewirkt, derselbe ist allerdings um ein Beträchtliches geringer als bei Thieren mit intakten Rückenmarke.

Die Pulsretardation gelangte gleichfalls zur Beobachtung da ja die Vagusenden erhalten waren, dieselbe verschwand aber als das Thier vor der Injection atropinisirt worden war.

In Betreff der Steigerung des Blutdruckes kann demgemäss behauptet werden, dass sie peripheren Ursprunges ist, dass sie durch Erregung der peripheren vasoconstriktorischen Vorrichtingen hervorgerufen wird.

Bei dem Umstande aber, dass der Blutdruck keine so mächtige Erhebung aufweist, als bei Thieren mit intakter Oblongata und mit intaktem Rückenmarke, mächte ich der Vermuthung Raum geben, dass das Neurin möglicherweise auch die vasoconstrictorischen Centra im Centralnervensystem zu reizen vermag.

Im folgenden Versuche VI. wurde da die Retardation des Pulses in dem angeführten Experimente gering war, eine stärkere Dosis von Neurin injicirt.

Versuch VI.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, linke Femoralis mit dem Kymograph verbunden. *Ausbohrung des ganzeu Rückenmarkes.* Injection von 4 %-iger Neurinchloridlösung in die rechte Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfreqaenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	22		180		
Injection von 3 c.c. .	11 enorm hohe Wellen dann 13 später 16 hohe Wellen	Verlangsamung um 50 % Verlangsamung um 41 % Verlangsamung um 27 %	152 dann 180 später 176	Abfall um 15 % Abfall um 2 %	
Atropininjection . .	29 kleine Wellen		204		

Der Versuch lehrt nun thatsächlich das die Retardation in Folge der höheren Dosierung ausgiebigerer wird.

Bemerkenswerth ist das Verhalten des Blutdruckes : derselbe weist wahrscheinlich in Folge der grosseren Neuringabe, keinen Anstieg sondern einen Abfall auf, nach dem sich der Blutdruck bis zu seiner Ausgangshöhe erhob, um wieder bald darauf etwas sich zu erheben.

Auch der nachfolgende Versuch VII. zeigt dass grössere Neurindosen den Blutdruck erniedrigen. Wie das Protokoll lehrt, bewirkten 2 c.c. eine Erhebung, 3—5 c.c. aber eine Erniedrigung desselben.

Versuch VII.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Unterbindbng sämmtlicher Bauchorgane.* Injection von 4 %-iger Neurinchloridlösung.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	35		94		
Injection von 2 c.c. .	8 enorm hohe Wellen	Verlangsamung um 48 %	126	Anstieg um 34 %	
Duchtrennung der Vagi					
Vor der Injection . .	20		58		
Injection von 3 c.c. .	14 höhere Wellen	Verlangsamung um 30 %	44	Abfall um 24 %	
Atropininjection und Infusion der physiologischen Kochsalzlösung					
Vor der Injection . .	24 kleine Wellen		100		
Injection von 5 c.c. .	24 kleine Wellen	keine	74	Abfall um 26 %	

Der Versuch lehrt dass nach Ausschaltung des Splanchnicusgebietes, das Neurin den Blutdruck steigert, es wird demgemäss die Erhebung des Blutdruckes nicht nur durch Contraction der Gefässe im Verbreitungsbezirke des Splanchnicus, sondern auch von Gefässen ausserhalb dieses Gebietes bedingt.

Der Puls erfuhr durch die Injection auch in diesem Versuche eine Retardation da die peripheren Vagusapparate intact waren, die Retardation aber und die hohen Wellen verschwanden als vor der letzten Injection das Thier mit Atropin vergiftet worden war.

Die infolge grösserer Neurindosen eintretende Depression des Blutdruckes trat besonders hervor, als der Blutdruck durch intraarterielle Infusion einer warmen physiologischen Kochsalzlösung, zum Schlusse des Versuches gesteigert worden war.

Eine Uebersicht der mitgetheilten Versuche lehrt, dass das Neurin den Blutdruck durch Einwirkung auf die Vasoconstrictoren und zwar sowohl auf die bulbären Centra als auch auf die peripheren vasoconstrictorischen Apparate derselben erhöht und die peripheren Vagusapparate reizt.

Grössere Dosen äussern eine analoge Wirkung nur wird der Blutdruck unter ihrem Einflusse erniedrigt.

Die nähere Ursache dieser Depression des Blutdruckes wurde nicht näher studiert. Doch in Berücksichtigung dessen, dass nach Ausbohrung des ganzen Rückenmarkes und nach Ausschaltung des Splanchnicusgebietes, grössere Neuringaben trotzdem den Blutdruck herabgesetzt haben, die Annahme gestattet, dass das Herz, von grösseren Neurindosen direct beeinflusst und in seiner Action geschwächt wird und dadurch den Blutdruck nicht auf der normalen Höhe zu erhalten vermag.

Dem Herrn Hofrath Prof. Dr ARNOLD SPINA erlaube ich mir für die werthvolle Unterstüzung bei dieser Arbeit meinen wärmsten und innigsten Dank auszusprechen.

Recherches expérimentales sur l'aconitine amorphe

PAR

Dr G. D. SPINEANU (Bucarest).

En botanique il y a beaucoup d'espèces et beaucoup de variétés de plantes, qui s'appellent *aconits*, par exemple *Aconitum anthora, A. lasianthum, A. Vulparia, A. Moldavicum, A. Napellus, A. variegatum, A. Cernuum, A. Tauricum, A. multifidum*, etc. (1).

On peut trouver les caractères botaniques spécifiques de ces aconits dans divers traités de botanique.

Pour nous, ce qui nous intéresse, ce sont les alcaloïdes qu'on obtient de ces aconits, et spécialement les alcaloïdes de l'*aconitum napellus*.

Aconitum napellus est une plante herbacée, commune, sa hauteur est de $0^m50 - 1^m20$, elle croît dans la région sous-alpine, fleurit pendant les mois de juillet-septembre, ses fleurs sont bleues, en grappe serrée, ses feuilles nombreuses, palmées, multifides, profondément divisées.

La racine est formée de deux ou trois tubercules en navet (d'où le nom de napellus : petit navet), garnis de fibrilles.

Préparation de l'aconitine amorphe.

Toutes les parties de la plante contiennent des alcaloïdes, mais la partie employée en pharmacie, c'est la racine dont on extrait trois alcaloïdes :

A) *L'aconitine cristallisée;* B) *l'aconitine amorphe* et *insoluble;* C) *l'aconitine soluble* ou la *napelline.*

Voici d'après LABORDE et DUQUESNEL, le procédé que l'on emploie pour obtenir ces trois alcaloïdes :

« On macère dans alcool à 90°, pendant 9 jours, une partie d'acide tartrique, avec 100 parties de racine d'*aconitum napellus*, réduite en poudre demi-fine, en changeant l'alcool de trois en trois jours.

(1) Dr GRECESCU : Conspectul Florei Romåniei. Bucarest, 1898, p. 40.

Les liqueurs alcooliques, réunies et filtrées, sont distillées lentement au bain-marie, autant que possible à basse température et à l'abri du contact de l'air.

L'extrait ainsi obtenu est additionné d'eau distillée jusqu'à cessation du précipité. On sépare ainsi la plus grande partie des matières grasses et résineuses.

La liqueur aqueuse filtrée contient tous les principes de la plante à l'état de tartrate acide. Pour la débarrasser des matières colorantes solubles, on l'agite à plusieurs reprises avec de l'éther.

On additionne alors cette solution aqueuse de bicarbonate de potasse en léger excès, pour décomposer le tartrate et mettre les alcaloïdes en liberté.

Lorsque tout le tartrate est décomposé, on agite de nouveau la liqueur extractive, avec de l'éther, qui s'empare des alcaloïdes solubles.

Les liqueurs éthérées sont agitées avec une solution d'acide chlorhydrique à 1/10. L'acide s'empare des alcaloïdes : alors les liqueurs chlorhydriques sont saturées par le carbonate de chaux. Puis on les évapore encore chaudes, on les additionne d'une solution de nitrate de soude et par refroidissement on voit se déposer de nombreux et volumineux cristaux d'*aconitine cristallisée.*

Après quelques jours de repos, on filtre les liqueurs et on les additionne d'un léger excès d'ammoniaque; alors on voit se former un précipité floconneux, c'est l'*aconitine amorphe.*

On sépare par filtre ce précipité des eaux-mères et celles-ci sont évaporées, après saturation par l'acide tartrique, en très léger excès. Lorsque le nitrate de soude, qui se trouve en grand excès dans la liqueur, commence à cristalliser, par suite de sa concentration, on laisse refroidir et on ajoute un petit excès d'ammoniaque. On obtient ainsi un nouveau et abondant précipité, se réunissant par l'agitation en une masse résineuse, brunâtre, soluble dans l'eau. C'est la *napelline* » (1).

Les propriétés chimiques, physiologiques et thérapeutiques de l'aconitine cristallisée ont été déterminées par LABORDE et d'autres médecins. Tous lui ont reconnu des propriétés analgésiques, anti-congestives et diurétiques.

Les propriétés chimico-physiologiques de la napelline ont été étudiées par LABORDE, qui l'a considérée comme hypnotique avec une toxicité plus faible que l'aconitine cristallisée.

---

(1) LABORDE et DUQUESNEL : *Des aconits et de l'aconitine.* Paris, 1883, p. 22.

Thérapeutiquement, l'aconitine amorphe a été employée par GRAGNOT, comme analgésique contre les névralgies faciales et par RODET comme démorphinisatrice(1). Sur l'action pharmacodynamique de l'aconitine amorphe, je ne connais aucune étude propre. LABORDE même était d'avis qu'il faut rejeter absolument toutes les préparations amorphes connues sous le nom d'aconitine, à cause des nombreux accidents produits par l'aconitine commerciale(2).

En effet, avec les alcaloïdes aconitiniques on a eu l'occasion d'enregistrer beaucoup d'accidents, dont la cause est surtout :

A) La diversité des espèces d'aconits, chaque aconit renfermant les trois alcaloïdes avec des propriétés analogues, mais avec des intensités différentes.

B) La diversité des procédés de préparation.

Voilà pourquoi, aujourd'hui, nous trouvons dans le commerce plusieurs espèces d'aconitine : Aconitine anglaise ou pseudo-aconitine, qui provient d'aconitum ferox; aconitine allemande; aconitine de Morson, etc.

Je dois mes recherches sur l'aconitine amorphe à un accident pareil.

« En 1899 un confrère, médecin à Bucarest, en lisant la communication de M. RODET, présentée à la société de thérapeutique de Paris(3) sur les propriétés de démorphinisation de la napelline, conçût l'idée de la prescrire à un client, magistrat, tabétique et morphinomane. Comme pour le moment on ne trouva pas de napelline dans les pharmacies de Bucarest, le pharmacien, voisin du malade, écrivit en Allemagne, à un fabricant de produits chimiques réputé, qui lui envoya une préparation étiquetée : « Napelline ». Mais quand le pharmacien voulut exécuter l'ordonnance médicale, il observa que cet alcaloïde ne se dissout pas dans l'eau. Et il attira sur ce fait l'attention du médecin; avec son autorisation il l'additionne d'un peu d'acide tartrique qui l'a dissout immédiatement; puis il livre la solution au malade, qui se fait lui-même une injection sous-cutanée de 1/2 c.c., c'est-à-dire 0,015 gr. d'alcaloide(4). Immédiatement après l'injection le malade présente des symptômes d'intoxication; on appelle au secours le médecin traitant ainsi que d'autres, parmi lesquels M. le Dr C. SÉVÉREANU, professeur à la Faculté de Médecine à Bucarest. Tous les secours restent inutiles et le malade succombe. »

---

(1) Bulletin général de Thérapeutique, 1899, p. 481.

(2) LABORDE et DUQUESNEL : loc. cit.

(3) Bulletin général de Thérapeutique, 1899, p. 481.

(4) La formule de la prescription était : napelline 0,45 gr., eau distillée 15 gr., acide tartrique 0,45 gr.

C'est alors que M. le professeur Dr Sévéreanu attira mon attention sur cet accident, et c'est sur son conseil que j'ai commencé mes recherches à l'Institut de Physiologie de M. le professeur Al. N. Vitzou, où j'étais le chef des travaux et pour sa grande bienveillance je le prie d'agréer mes remerciements et ma reconnaissance(1).

J'ai fait comparativement une série d'études physico-chimiques sur l'aconitine cristallisée, l'aconitine amorphe et la napelline; après quoi je fus convaincu que l'alcaloïde étiqueté « napelline » était de l'aconitine amorphe; alors j'ai entrepris sur l'aconitine amorphe des recherches expérimentales dont je vais exposer les résultats.

Le coëfficient toxique de l'aconitine amorphe.

Dans toutes mes recherches sur l'aconitine amorphe, j'ai employé la solution :

Aconitine amorphe 0,45 gr.
Eau distillée 15 c.c.
Acide tartrique 0,45 gr.

Les moyens dont je me suis servi pour déterminer la toxicité de l'aconitine amorphe sont :

A) *Les injections intraveineuses.*
B) *Les injections hypodermiques.*
C) *La voie digestive.*

A) Injections intraveineuses : Par les injections intraveineuses on voit que l'action toxique de l'aconitine amorphe est très rapide. Je citerai seulement l'une de mes expériences, avec les injections intraveineuses. C'est suffisant car le résultat a été le même dans toutes les autres.

Expérience I.

Chien. Poids : 4,650 gr.

Je lui ai injecté dans la veine jugulaire 0,0075 gr. d'aconitine amorphe; la mort survient presque instantanément. Donc 1 kilogramme du poids du corps est intoxiqué par 0,0016 gr. d'aconitine amorphe et un homme qui pèserait 70 kilogrammes peut être tué par 0,026 gr. d'aconitine amorphe, en injection intraveineuse.

---

(1) Outre les caractères physico-chimiques bien connus qui font la distinction entre l'aconitine amorphe et la napelline, je me suis servi de la réaction suivante :

Quand on dissout séparément des quantités égales d'aconitine amorphe et de napelline, en des quantités égales d'eau distillée acidulée, on voit que l'aconitine amorphe, de même que la napelline, se dissolvent immédiatement et la solution prend une couleur rouge-orangée. Si on ajoute un peu d'ammoniaque dans les deux solutions, on voit que l'aconitine amorphe se précipite tout de suite, tandis que la napelline reste en dissolution, laquelle conserve la couleur rouge-orangée.

B) Injections hypodermiques : Par injection hypodermique, l'action de l'aconitine amorphe est moins rapide que par injection intraveineuse.

Expérience II.

Chien. Poids : 5 kilogr.

A 8 h. 30' du matin, température 38^{6}. On lui fait la première injection sous-cutanée avec 0,0006 gr. d'aconitine amorphe.

A 8 h. 37', la pupille est dilatée et dans le train postérieur apparait une légère paralysie.

A 8 h. 50', l'animal est très agité; il veut dormir, mais il ne peut pas; il gémit continuellement.

A 9 h. 10', la pupile est très dilatée; le train postérieur paralysé complètement; de même, dans les membres antérieurs apparaît un commencement de paralysie; c'est à peine s'il peut faire de légers mouvements, en se traînant.

A 9 h. 30', température 38^{9}, à peine peut-il prendre un peu de lait.

A 10 h., même état.

A 2 h. après-midi, se manifeste une légère amélioration; l'état de paralysie perd de son intensité, la marche de l'animal simule un état d'ivresse.

A 6 h., l'animal est rétabli presque complètement; il ne présente plus de troubles organiques manifestes; il peut manger et se promener.

Conclusion. Donc, 0,00015 gr. d'aconitine amorphe en injection sous-cutanée peut intoxiquer, sans tuer, 1 kilogr. de matière vive du corps. Par conséquent, un homme de 70 kilogr. peut être intoxiqué, sans mourir, par 0,0105 gr. d'aconitine amorphe en injection sous-cutanée.

Le lendemain, j'ai répété cette expérience sur le même animal et j'ai obtenu les mêmes résultats, mais avec un peu moins d'intensité.

Voici l'expérience.

Expérience III.

Le chien de l'expérience précédente.

A 4 h. 43' après-midi, température de l'animal 37^{7}. On lui fait une injection sous-cutanée de 0,0006 gr. d'aconitine amorphe.

A 4 h. 48', la pupille est dilatée.

A 4 h. 50', se manifeste le commencement de la paralysie du train postérieur.

A 5 h., le chien est très agité, d'une nervosité extraordinaire; il arrache avec les dents les poils de sa queue.

A 5 h. 17', le train postérieur est paralysé; de même les membres antérieurs, à peine peuvent-ils le soutenir. Température 38°.

A 8 h., l'état de paralysie diminue d'intensité.

A 9 h., l'animal est un peu rétabli; il peut manger et se promener lentement.

Pendant la nuit, il est rétabli complètement; le lendemain, il ne présentait plus de troubles organiques manifestes.

Puis j'ai réduit la quantité d'aconitine à la moitié et j'ai fait l'expérience suivante :

Expérience IV.

Chien. Poids 4,950 gr.

A 4 h. 40′, après-midi, la température est de 38^1.

A 4 h. 45′, j'ai fait une injection sous-cutanée avec 0,0003 gr. d'aconitine amorphe.

A 5 h 10′, la pupille est un peu dilatée, l'animal est gai, il se promène, sans présenter aucun phénomène d'intoxication.

A 5 h. 30′, la température atteint 38^5; le train postérieur paraît un peu affaibli, sa marche simule une sorte de pseudo-ivresse.

A 9 h. 20′, température 38^1; l'animal est un peu rétabli; il peut manger et se promener.

De cette expérience on peut conclure que même la quantité de 0,0006 gr. peut intoxiquer 1 kilogr. de matière vive; donc un homme qui pèserait 70 kilogr., peut être intoxiqué par 0,0046 gr. d'aconitine amorphe, pris en une fois.

Détermination du coëfficient thérapeutique de l'aconitine amorphe.

A la suite des expériences précédentes, j'ai procédé à la détermination du coëfficient thérapeutique de l'aconitine amorphe et j'ai fait l'expérience suivante :

Expérience V.

Chien. Poids : 5 kilogr.

A 8 h. 40′ du matin, température 38^2; j'ai fait une injection sous-cutanée avec 0,0001 gr. d'aconitine amorphe.

A 8 h. 50′, la pupille est un peu dilatée, l'animal est joyeux, il se promène sans aucune gêne, aucun symptôme de paralysie.

A 9 h. 40′, la pupille est revenue presque complètement à l'état normal, l'animal peut manger.

A 10 h. 30′ du matin et pendant le reste de la journée, l'animal est assez bien portant, sans manifester aucun trouble organique.

CONCLUSION. *Donc le coëfficient thérapeutique de l'aconitine amorphe pour les injections sous-cutanées, commence à 0,00002 gr. par kilogr. du poids du corps, c'est-à-dire que pour un homme qui a un poids de 70 kilogr., ce coëfficient est tout au plus de 0,0014 gr. pour une injection sous-cutanée.*

Administration de l'aconitine amorphe par la voie digestive.

D'après ces résultats, obtenus par la méthode des injections sous-cutanées, j'ai commencé une nouvelle série d'expériences, dans lesquelles j'ai administré l'aconitine amorphe par la voie digestive.

Expérience VI.

Chien. Poids : 4,500 gr.

A 4 h. 50′ après-midi, température 37^7.

A 4 h., je lui ai donné 0,0018 gr. d'aconitine amorphe, mélangée avec du lait et du pain.

A 5 h. 15', la pupille commence à se dilater; cependant l'animal est joyeux, il se promène.

A 5 h. 35', température 38^2.

A 6 h., l'état général est un peu modifié; il est un peu moins gai; au train postérieur apparaît une légère paralysie, la pupille est très dilatée.

A 6 h. 15', température 38^4; il prend un peu de lait, se trouve dans un état de paralysie, comme s'il était ivre; sa marche est incertaine; il vient heurter les objets qui l'entourent.

A 6 h. 35', l'état de paralysie est avancé, il ne peut pas se tenir sur ses pattes; il retombe immédiatement dès qu'il veut se relever.

A 6 h. 50', la pupille est très dilatée, l'animal a des vomissements, qui continuent jusqu'à 9 h. 20' du soir, alors il commence à se rétablir un peu. Pendant la nuit, l'animal se rétablit complètement; température 37°.

Donc, la quantité de 0,0018 gr. d'aconitine amorphe, pour un chien de 4,500 gr. ou 0,0004 gr. par kilogr. du poids du corps, ou 0,028 gr. pour un homme de 70 kilogr., prise en une fois, par la voie digestive, peut être toxique.

Les phénomènes produits après ingestion de l'aconitine amorphe, sont analogues aux phénomènes produits après l'injection sous-cutanée.

D'après ces résultats, j'ai fait l'expérience suivante :

Expérience VII.

Chien. Poids : 10 kilogr.

A 2 h. 40' après-midi, température 37^2; je lui ai donné 0,0003 gr. d'aconitine amorphe avec du lait.

A 3 h., la pupille est un peu dilatée, l'animal est gai, il se promène sans aucun trouble organique alarmant.

A 3 h. 25', température 38^3; l'état général est bon; il est bien portant.

A 4 h. 30', la pupille revient à l'état normal; pendant la nuit, l'animal n'a présenté aucun trouble organique.

CONCLUSION. De cette expérience on peut conclure que 0,0003 gr. d'aconitine amorphe, donnée par voie digestive, en une seule fois, à un chien de 10 kilogr., a produit une légère modification organique, sans aucun symptôme d'intoxication. On a observé seulement la dilatation de la pupille et l'élévation de la température. *Donc, on peut administrer par la voie digestive à un homme de 70 kilogr., 0,0021 gr. d'aconitine amorphe, sans aucune crainte de danger.*

Influence de l'aconitine amorphe sur les sécrétions.

On sait qu'il y a beaucoup de substances médicamenteuses, par ex., l'atropine, la muscarine, la pilocarpine, etc., qui ont une action assez manifeste sur les sécrétions. C'est ainsi que l'atropine et la daturine produisent une hyposécrétion, alors que la pilocarpine et la muscarine produisent une hypersécrétion.

Dans mes expériences sur l'aconitine amorphe, j'ai recherché l'influence de ce corps sur les sécrétions.

Pour cela j'ai fait les expériences suivantes :

Expérience VIII.

Chien. Poids : 15 kilogr. ; fistule salivaire.

Après l'introduction de la canule dans le canal de Wharton, j'ai compté les gouttes qui s'écoulaient pendant 5 minutes; j'ai trouvé *9 gouttes*, c'est-à-dire presque 2 gouttes par minute.

Puis, à 10 h. 25′ du matin, j'ai injecté dans la veine fémorale 0,0003 gr. d'aconitine amorphe et j'ai compté les gouttes qui se sont écoulées pendant 5 minutes, de 10 h. 25′ à 10 h. 30′; j'ai vu qu'à peine s'écoulaient 3 gouttes, donc moins d'une goutte par minute.

A 10 h. 30′, j'ai fait la deuxième injection (0,0001 gr.) et j'ai vu que les gouttes s'écoulaient plus rarement; cette fois l'intervalle d'une goutte à l'autre était d'une minute et 50 secondes.

J'ai continué de 5 en 5 minutes les injections, jusqu'à la mort de l'animal et j'ai vu que le nombre des gouttes reste le même.

Cette expérience nous montre qu'avant l'injection de l'aconitine amorphe, s'écoulaient presque 2 gouttes par minute, tandis qu'après l'injection, il se passait presque 2 minutes d'une goutte à l'autre. Pour mieux confirmer les résultats de cette expérience, j'ai fait l'expérience suivante :

Expérience IX.

Chien. Poids : 12,500 gr.

A 8 h. 30′ du matin, j'ai fait la *trachéotomie*, la *respiration artificielle*, au moyen d'un moteur, puis *une fistule salivaire*.

L'expérience étant bien en train, j'ai mis un peu d'acide acétique dilué sur la langue de l'animal et j'ai vu que le nombre des gouttes de salive qui s'écoulaient par la canule introduite dans le canal de Wharton, s'est accru à 30 gouttes par minute. Alors j'ai fait, dans la veine fémorale une injection avec 0,0003 gr. d'aconitine amorphe.

Immédiatement le nombre des gouttes s'est réduit de 30 à 12 par minute; j'ai continué l'injection de 5 en 5 minutes jusqu'à la mort de l'animal, par l'arrêt de la respiration, et j'ai vu que le nombre des gouttes reste le même.

De ces expériences on peut conclure que l'aconitine amorphe, à dose thérapeutique, peut avoir une action hyposécrétoire sur l'organisme.

Influence de l'aconitine amorphe sur la respiration.

J'ai fait nombre d'expériences pour voir l'influence de l'aconitine amorphe sur la respiration. J'ai cherché à enregistrer toutes les modifications que j'ai pu observer.

Comme procédé d'enregistration, j'ai choisi le procédé de P. Bert, c'est-à-dire le procédé par la sonde œsophagienne.

Voici une de ces expériences avec les tracés graphiques obtenus.

Expérience X (fig. 1).

Chien. Poids : 9.700 gr. Anesthésie au chloroforme. *Trachéotomie* et introduction de la sonde œsophagienne.

A 3 h. 50′, j'ai pris le tracé graphique *(a)* ; puis

A 3 h. 58′, j'ai fait dans la veine fémorale une injection de 0,0003 gr. d'aconitine amorphe ; et après 2 minutes,

A 4 h., j'ai pris le tracé graphique *(b)*.

A 4 h. 3′, on lui fait la deuxième injection et

A 4 h. 5′, on prend le tracé graphique *(c)*.

A 4 h. 7′, on lui fait une troisième injection et

A 4 h. 9′, on prend le tracé graphique *(d)*.

A 4 h. 11′, survient une syncope qui tient 45 secondes et puis la respiration recommence avec le même rhythme qu'avant la syncope.

J'ai répété plusieurs fois cette expérience, et j'ai obtenu les mêmes résultats.

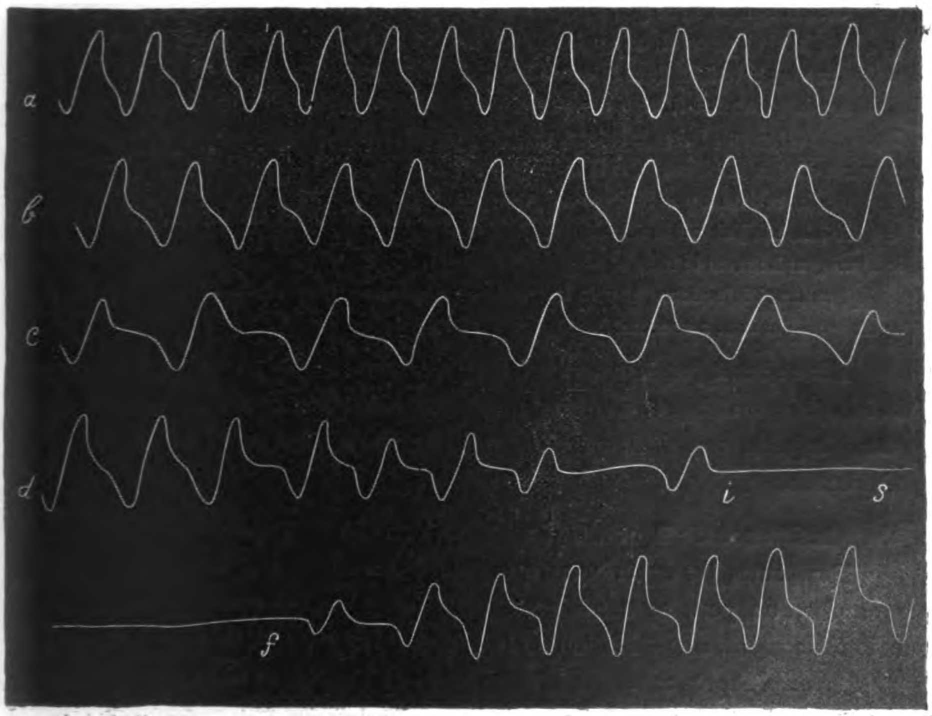


Fig. 1. — *Graphiques de la respiration du chien, pris avec la sonde œsophagienne, avant et après l'injection intraveineuse de l'aconitine amorphe : a)* Tracé graphique pris avant l'injection. — *b)* Tr. graphique pris 2 minutes après la première injection intraveineuse d'aconitine amorphe. — *c)* Tr. graphique pris 2 minutes après la deuxième injection. — *d)* Tr. graphique pris 2 minutes après la troisième injection. — *s)* Syncope durant 45 secondes. — *i)* Commencement de la syncope. — *f)* Fin de la syncope.

De cette expérience on peut conclure que l'aconitine amorphe produit sur la respiration les modifications suivantes :

a) Un ralentissement du rhythme respiratoire;

b) L'inspiration est beaucoup plus longue que l'expiration;

c) Pendant l'inspiration il y a un repos analogue au repos qui se produit après la section des deux pneumogastriques;

d) L'arrêt de la respiration avant la syncope ainsi que le recommencement après la syncope, se produisent dans l'inspiration;

e) Entre l'inspiration et l'expiration il n'existe pas de repos, elles se succèdent immédiatement et régulièrement.

Influence de l'aconitine amorphe sur la circulation du sang.

Pour voir l'influence de l'aconitine amorphe sur la circulation du sang, j'ai encore expérimenté sur les chiens.

Expérience XI (fig. 2).

Chien. Poids : 6,950 gr.; anesthésié au chloroforme.

A 4 h. 7′ après-midi, on a pris, avec le kymographe de Ludwig, le tracé graphique de la pression artérielle dans la carotide.

A 4 h. 9′, on lui injecte 0,0006 gr. d'aconitine amorphe dans la veine fémorale. Pendant l'injection, j'ai pris le tracé graphique *b* et j'ai observé que le niveau du mercure descend de 6 centimètres dans le kymographe.

A 4 h. 12′, on a pris le tracé *c*, fig. 2.

A 4 h. 18′, j'ai fait la deuxième injection et j'ai vu que le niveau du mercure dans le kymographe reste le même.

Pendant l'injection, j'ai pris le tracé *d*, puis successivement les tracés *e*, *f* et *g*, après quoi l'animal a succombé.

Par ces tracés graphiques, on voit que l'aconitine amorphe produit l'abaissement de la pression artérielle et, au commencement, le ralentissement des contractions du cœur, lesquelles immédiatement deviennent de plus en plus accélérées jusqu'à la tétanisation.

Influence de l'aconitine amorphe sur la chaleur animale.

Par toutes les expériences que j'ai faites sur la toxicité de l'aconitine amorphe, on peut se convaincre que l'aconitine amorphe produit, au commencement, une élévation de la température (1—1 ½ degrés) pendant 1—3 heures. Après ce temps, la température descend lentement à ce qu'elle était avant l'injection et quelquefois même au-dessous.

Ainsi, on voit dans l'expérience IV, qu'à 4 h. 40′, l'animal avait la température 38^1; à 4 h. 45′, on lui a injecté 0,0003 gr. d'aconitine amorphe et à 5 h. 30′, la température s'est élevée à 38^5; à 9 h. 20′, la température est 38^1, la même qu'avant l'injection.

Dans l'expérience VI, on voit à 4 h. 50', la température atteindre 37^{7}; à 5 h., on a donné à l'animal 0,0018 gr. d'aconitine amorphe;

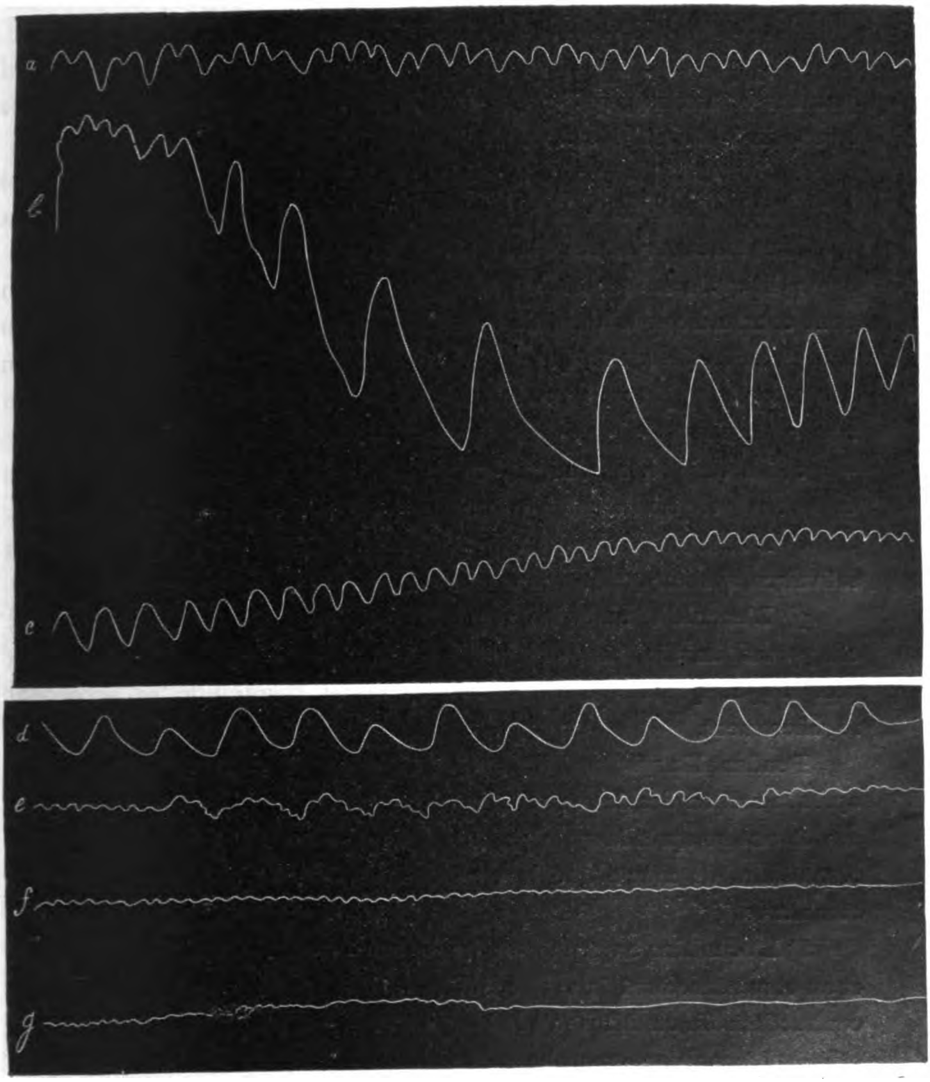


Fig. 2. — *Graphiques de la pression artérielle : a)* Tracé normal. — *b)* Tracé pris pendant l'injection. — *c)* Tracé pris trois minutes après l'injection. — *d)* Tracé pris pendant la deuxième injection. — *e), f)* et *g)* Tracés pris successivement après le tracé *d*.

à 5 h. 35', la température est de 38^{2}; à 6 h. 15' la température est montée à 38^{4}; à 9 h. 20', la température est redescendue à 37.

On observe cette marche de la température presque régulièrement dans toutes les expériences.

Conclusions.

1) L'aconitine amorphe, comme l'aconitine cristallisée et la napelline, se trouve dans plusieurs espèces d'aconits, de la racine desquels on les extrait, d'après les procédés déjà connus.

2) L'aconitine amorphe, dissoute au moyen des acides, a un grand pouvoir de toxicité, quelle que soit la manière de son emploi, soit les injections intraveineuses ou sous-cutanées, soit la voie digestive.

3) En doses toxiques, elle produit, outre les troubles organiques, dont je parlerai tout de suite, la paralysie du train postérieur, qui s'étend aux membres antérieurs et enfin la mort survient par arrêt de la respiratton.

4) D'après les recherches expérimentales, dont je viens de parler, on peut conclure que la dose de 0,01 gr. d'aconitine amorphe, en injection sous-cutanée, de même que la dose de 0,028 gr. par la voie digestive, en une seule fois, peuvent produire des phénomènes de toxicité, chez un homme adulte.

5) La dose thérapeutique, en une seule fois, peut être tout au plus de 0,0014 gr. par injection souscutanée et 0,0021 gr. par voie digestive.

6) L'aconitine amorphe a un pouvoir hyposécrétoire sur les glandes salivaires, surtout quand elle est donnée en doses plus grandes.

7) L'aconitine amorphe a une grande influence sur la respiration; elle produit un ralentissement du rhythme respiratoire; l'inspiration devient plus longue que l'expiration, l'inspiration et l'expiration se succèdent régulièrement.

Pendant l'inspiration, il y a un repos analogue au repos qui se produit après la section des deux pneumogastriques.

Avant ou après la syncope, due à l'aconitine amorphe, l'arrêt de la respiration, de même que le recommencement, se produisent pendant l'inspiration.

8) L'aconitine amorphe produit l'abaissement de la pression du sang et au commencement la rareté, suivie immédiatement d'accélération des contractions du cœur jusqu'à la tétanisation.

9) L'aconitine amorphe a, au commencement, une action hyperthermique sur l'organisme.

10) Sur la pupille, elle a une action dilatatrice.

11) On doit faire sérieusement attention à l'emploi thérapeutique des trois alcaloïdes aconitiniques : l'*aconitine cristallisée*, l'*aconitine amorphe* et la *napelline*, à cause de la facile confusion qu'on peut faire, en commerce, entre l'un et l'autre.

TRAVAIL DE L'INSTITUT DE MÉDECINE LÉGALE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE.

Recherches sur la nature intime de la toxicité de l'acide oxalique et des oxalates.

PAR

LE Dr VICTOR CORBEY(1).

Introduction.

Les phénomènes que provoque l'introduction, dans l'organisme, de l'acide oxalique et de ses sels sont encore, à l'heure actuelle, entourés d'obscurité. Non seulement la raison qui fait que, seul parmi les acides bibasiques, l'acide oxalique est éminemment toxique nous échappe; mais il semble que l'accord ne soit pas même fait sur les tissus et les organes primitivement entrepris par ce poison.

Nous n'avons pas l'intention de passer ici revue la somme considérable de travaux de toxicologie qui ont été publiés à propos de ces corps. Nous ne signalerons, pour mettre au point la question, que ceux qui ont un rapport direct avec les points que nous désirons spécialement traiter dans ce travail. Pour ce qui concerne le restant de la bibliographie, on consultera avec fruit les excellentes monographies de H. REICHOLD(2) et de ED. v. VIETINGHOFF-SCHEEL(3).

Le premier auteur qui ait essayé d'interpréter la toxicité spéciale de l'acide oxalique, en se basant sur des recherches expérimentales, est, à

(1) L'Institut de thérapeutique a mis, comme d'habitude, tout son matériel à la disposition de l'Institut de médecine légale. Que M. le professeur HENRIJEAN, son directeur, veuille bien recevoir ici tous nos remercîments.

(2) *Die Vergift. durch Oxalsäure u. deren Salze*. FRIEDREICH's Blätter, 1897, Hft 3 u. 4.

(3) *Oxals. u. ihre neutrales Natriumsalz*. Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. VIII, fasc. III et IV.

notre connaissance, THOMSON (1). Il conclut, de ses recherches, que l'acide et la muqueuse gastrique se détruisent mutuellement; qu'une partie de l'acide passe dans le sang (qui rougit le papier de tournesol); mais que la cause dernière de la mort réside dans les lésions du cœur et du cerveau, ces deux organes étant « sympathiquement » altérés par suite des modifications de l'estomac.

ORFILA, après avoir soutenu, dans son Traité de Médecine légale, publié en 1821, que l'acide oxalique était un corps irritant à l'égal des acides minéraux, se rattache à l'opinion de CHRISTISON et COINDET, dans l'édition de son traité parue en 1848.

CHRISTISON et COINDET, à la suite de recherches expérimentales, arrivent, en effet, à des conclusions notablement différentes de celles de leurs prédécesseurs. Ils n'ont pas constaté de réaction acide du sang. Pour eux, le poison agit, avant tout, sur le cerveau et la moëlle épinière. Les modifications du côté du cœur et du poumon sont secondaires, dues aux altérations du système nerveux. Une autre conclusion, assez inattendue, de leurs expériences, est que l'acide agit d'autant plus énergiquement qu'il est plus dilué. Une forte dose, très diluée, tuerait par paralysie du cœur; une petite, par altération médullaire (tétanos); une plus faible encore, par dépression cérébrale (narcose). Ils ne parvinrent pas à déterminer le sort de l'acide oxalique dans l'organisme. Ils n'en retrouvèrent pas la moindre trace dans leurs analyses (2).

Nous ne signalons que pour mémoire les travaux de KLOSTERMANN (3), qui pense que l'acide oxalique agit comme caustique et de POMMER (4), qui cherche en vain à retrouver l'acide injecté dans les tissus. WÖHLER (5), qui avait, cependant, publié ses recherches quatre ans avant celles de POMMER, avait constaté que l'acide oxalique se détruit peu ou point dans l'organisme et qu'il reparaît dans l'urine sous forme de sel calcique.

PIOTROWSKY et BOUCHHEIM (6) confirment ces résultats, mais démontrent cependant qu'une partie de l'acide est brûlée dans l'économie.

Dans son traité de Toxicologie, HUSEMANN (7) admet une action

---

(1) London Medical Repository. III, p. 382.

(2) Edinburgh Medic. and Surgic. Journ., XIX, 1823.

(3) Dissertat. inauguralis de acidi oxalici, etc. Berolini, 1824.

(4) Salzburger med. chir. Zeitung, 1828, Bd. II, p. 203.

(5) Zeitschr. f. Physiol. v. TIEDEMANN und TREVIRANUS. Bd. I, p. 125, 1824.

(6) *Ueber d. Uebergang einiger organischer Säuren in den Harn.* Arch. f. physiol. Heilkunde, 1857, N. F. I, p. 124.

(7) Handbuch der Toxicologie, 1862, p. 729.

éloignée sur le système nerveux. Cette action est rendue évidente par les phénomènes nerveux de l'intoxication, par la persistance de troubles nerveux après l'intoxication et par les convulsions tétaniques qui, dans certains cas, amènent la mort en quelques minutes. La mort peut, d'ailleurs, parfois être due à une paralysie du cœur.

J. ONSUM, travaillant dans le laboratoire de HOPPE-SEYLER, conclut de ses recherches que la mort est due à l'obstruction des artères pulmonaires par les cristaux d'oxalate de calcium. Dans les thrombi que l'on trouve dans ces artères, on constate, en effet, la présence de nombreux cristaux d'oxalate à côté de caillots fibrineux (1).

Cette opinion fut réfutée par CYON qui ne constata rien de semblable chez ses animaux et qui attribue la mort à la paralysie du cœur (2). Il s'agit là, selon lui, d'une action toute spéciale à l'acide oxalique et à ses sels.

Cette action n'est donc nullement comparable à celle des autres acides. D'ailleurs, tandis que ceux-ci amènent la mort du cœur, après un ralentissement considérable du pouls, l'acide oxalique provoque une accélération notable des pulsations. Les convulsions et la dyspnée doivent être attribuées à l'ischémie que produit dans le cerveau et la moëlle allongée la faiblesse du cœur.

ALMEN se rangea, au contraire, à l'avis d'ONSUM (3) et fit valoir, contre les expériences de CYON, que la majeure partie de l'acide injecté ne devait pas être entrée dans la circulation, mais avait été transformée sur place, à l'endroit de l'injection, en oxalate de calcium, grâce au chlorure de calcium introduit préalablement dans le sang. Il trouva, dans les poumons des souris, des embolies, et dans les reins, de nombreux cristaux d'oxalate de calcium.

RABUTEAU (4), constatant, après l'empoisonnement, une coloration du sang analogue à celle que l'on observe dans l'intoxication oxycarbonée, est disposé à voir, dans l'acide oxalique, un poison du sang.

UPPMANN conclut, de ses expériences chez le chien, que l'acide oxalique, administré par la voie gastrique, n'est pas toxique (5). Ce résultat, au moins surprenant pour tous ceux qui ont étudié l'action du poison chez cet animal, est expliqué par PFEIFFER de la façon suivante : le chien possède, à l'état normal, une si grande quantité de phosphate calcique dans le tractus

(1) Arch. f. pathol. Anatom. u. Physiol. Bd. XXVIII, 1863, p. 236.
(2) Arch. f. Anatomie u. Physiologie, 1866, p. 196.
(3) Läkareförenings Förhandl. Bd. 88, p. 265, 1868.
(4) Comptes-rendus de la Société de Biologie, 1874, p. 59.
(5) Allgemeine med. Centralzeitung, 1877.

gastro-intestinal, que l'acide oxalique introduit dans le tube digestif s'y transforme en oxalate de calcium insoluble(1).

Les travaux les plus importants au sujet de l'acide oxalique, sont certainement ceux de KOBERT et KÜSSNER, d'une part(2), et de KOCH, d'autre part(3).

Ces travaux ont eu le mérite d'être exécutés avec des méthodes physiologiques plus parfaites que les précédents. Le premier arrive à cette conclusion importante que l'acide oxalique n'est pas un poison du cœur, mais bien un poison du système nerveux central. Cette opinion se base principalement sur deux constatations : d'abord, la baisse de pression sanguine qui accompagne l'empoisonnement aigu ne se produit pas si l'on coupe la moëlle cervicale préalablement à l'injection du poison; ensuite, alors que la pression est quasi tombée à zéro, on peut la faire remonter, en partie au moins, en pratiquant la respiration artificielle. Les autres résultats de KOBERT et KÜSSNER sont surtout relatifs à la présence, dans les reins et dans l'urine, de cristaux d'oxalate de calcium de diverses formes et n'ont pour nos recherches spéciales qu'un intérêt relatif. Signalons, pourtant, ce fait que la coloration rouge du sang ne serait pas due, comme RABUTEAU semblait le croire, à la formation, dans l'économie, d'oxyde de carbone aux dépens de l'acide oxalique. Signalons aussi la présence constatée par ces deux auteurs, dans l'urine, d'une substance réductrice dont ils n'ont pu déterminer la nature.

Les recherches de KOCH, de même que celles de KOBERT et KÜSSNER, ont établi que la pression sanguine n'est influencée par l'injection de solutions d'oxalate sodique de 1 à 10 °/₀ que quand la dose toxique est atteinte. A ce moment, la pression sanguine baisse rapidement. Le pouls reste, pendant longtemps, sans modification appréciable, autre qu'un peu d'arythmie (dicrotisme et tricrotisme). Quand la dose toxique est atteinte, il se ralentit. Si le poison a été administré per os, ou de toute autre façon, et que, immédiatement après la mort de l'animal, on lui ouvre le thorax, on constate que le cœur continue à battre. Si l'on a prolongé la vie par la respiration artificielle, le cœur ne bat plus au moment où l'on ouvre le thorax; mais le myocarde est encore excitable. La respiration ne se modifie pas dans l'empoissonnement aigu, si la dose toxique n'est pas atteinte. Si

(1) Arch. der Pharmacie. III Reihe. Bd. XIII, p. 544, 1878.

(2) *Die experiment. Wirkungen der Oxalsäure,* VIRCHOW's Arch., Bd. LXXVIII, p. 210.

(3) *Ueber die Wirkung der Oxalate.* Arch. f. exper. Pathol. Bd. f. exper. Pathol. Bd. XIV, p. 253.

cette dose est atteinte, les mouvements repiratoires se ralentissent et la mort arrive par asphyxie. Dans les empoissonnements subaigus et chroniques, la respiration est ralentie et superficielle, à cause de la parésie des muscles respiratoires.

Du côté du système nerveux, les symptômes les plus ordinaires sont des phénomènes de dépression, se traduisant par un état soporeux, une absence de mouvements spontanés. Quand on force l'animal à marcher il exécute des mouvements ataxiques. Plus tard, il se produit une paralysie complète, sensible et motrice. Les convulsions ne se produisent pas dans l'empoisonnement chronique. Dans l'empoisonnement aigu elles surviennent parfois, sans que l'on puisse déterminer les motifs qui les font apparaître. Quand elles se produisent, elles simulent, à s'y méprendre, un empoisonnement par la strychnine.

Ni Kobert et Küssner, ni Koch n'ont constaté de lésions du tube digestif dans l'intoxication oxalique, au moins dans l'intoxication par les oxalates neutres. Tout ce qu'ils signalent, ce sont des incrustations de la muqueuse par des cristaux d'oxalate calcique de forme variée.

Les recherches de Lesser (1) dans des cas d'intoxication chez l'homme, n'ont fait que confirmer les résultats expérimentaux de ces auteurs. C'est, au dire de Lesser, d'une façon constante que l'on constate des cristaux d'oxalate calcique dans les reins. Dans un cas dans lequel la mort s'était produite 15 minutes après l'absorption d'une dose de 15 grammes dissous dans 1/2 à 3/4 litre d'eau, les cristaux étaient si abondants dans les canalicules contournés qu'on pouvait déjà soupçonner leur présence d'après le simple examen macroscopique.

La diminution notable de la secrétion urinaire ou même l'anurie complète que l'on observe dans l'intoxication oxalique et que Kobert et Küssner ont spécialement signalées, ont été relevées cliniquement par Fränkel (2). Dans un cas d'intoxication par le sel d'oseille, il constate une anurie à peu près totale pendant 4 jours. Le 5me jour le malade élimine 430 gr. d'urine contenant 2,48 gr. d'urée. Le 6me, 249 gr. d'urine contenant 4,73 gr. d'urée; le 8me, 905 gr. d'urine, contenant 9,77 d'urée. Puis la sécrétion augmente rapidement, et le 9me jour, le malade élimine 3120 gr. d'urine contenant 31,82 gr. d'urée. Fränkel en conclut, peut-être un peu hâtivement, que la diminution de la sécrétion urinaire ne tient pas

---

(1) *Die anatom. Veränder. des Verdauungskan. durch Aetzgifte.* Virchow's Arch. Bd. LXXXIII, p. 193.

(2) *Ueber Oxalsäurevergift.* Zeitschr. f. klin. Med. 1881, Bd. II, p. 664.

à une diminution de la formation de l'urée. Il en résulterait donc que l'acide oxalique n'a pas altéré la nutrition. Mais on peut se demander si les chiffres extraordinaires, observés par FRÄNKEL, ne sont pas dûs, partiellement tout au moins, à une influence que l'acide oxalique exerce sur les échanges nutritifs. Ce qui empêche FRÄNKEL de l'admettre, c'est que la quantité totale d'urée est inférieure à celle que l'on observe dans l'inanition. Mais, si l'on réunit les deux facteurs, inanition et altération toxique de la nutrition, on parvient plus facilement à interpréter le chiffre anormalement bas de l'urée.

Cette action retardatrice de l'acide oxalique sur la nutrition est, en effet, admise par les auteurs qui se sont occupés de cette étude. KOBERT particulièrement(1) dans son Traité de Toxicologie, déclare que la nutrition est extrêmement ralentie, parce que, dit-il, le sang et tous les tissus ne sont plus en état de fonctionner normalement.

On pourrait aussi considérer comme un signe du ralentissement des fonctions de la nutrition l'apparition, dans les urines, d'une substance réductrice que KOBERT et KÜSSNER ont été les premiers à signaler et que SARGANEK(2) a rencontrée une fois sur quatorze chez l'homme. Mais KOBERT et KÜSSNER disent expressément (loco citato, p. 235) que cette substance ne dévie pas le plan de polarisation et n'est pas fermentescible.

Il est donc assez étonnant de voir KROHL, travaillant sous la direction de KOBERT(3), dire que « l'apparition du *sucre* s'explique par la diminution de l'alcalinité du sang ». Nous n'avons pu, malheureusement, nous procurer le travail original qui ne nous est connu que par un court referat.

Cependant, v. VIETINGHOFF-SCHEEL, qui a travaillé sous la direction de KOBERT, déclare aussi que la substance réductrice n'est pas du sucre, car elle ne fermente pas. Il est plutôt disposé à la considérer comme un acide glycuronique.

Il est donc difficile de considérer l'apparition d'une substance réductrice comme un indice du ralentissement de la nutrition, puisqu'elle ne paraît pas être du sucre.

KOBERT et KÜSSNER ont prétendu que l'acide oxalique n'était pas un poison du cœur et que son action sur la pression sanguine s'expliquait, à suffisance, par son action sur le système nerveux. OTTERBEIN(4) s'est élevé

---

(1) Lehrbuch der Intoxikationen. 1893, p. 217.

(2) *Ein Beitr. z. Oxalsäureintoxication.* Dissert. inaug., Berlin, 1883.

(3) *Zur Kenntniss der Wirkungen der Oxalsäure und einiger Derivate derselben.* Arbeit. des pharmak. Instit. zu Dorpat, VII.

(4) *Toxicologische Untersuch. über die Oxals.* Diss. inaug. Bonn, 1889.

contre cette manière de voir et, en conclusion de quelques expériences sur des animaux (weniger Thierversuche, dit REICHOLD), déclare que l'action toxique se porte en toute première ligne sur le cœur. GEUE (1) arrive aux mêmes conclusions. Si l'on pratique des circulations artificielles dans le cœur de grenouille isolé, avec une solution d'oxalate sodique à 1/2000, la quantité de sang qui passe dans le cœur devient rapidement plus de deux fois moindre. Le chlorure de calcium supprime cet effet; ainsi que SYDNEY RINGER (et non RINGER DE SYDNEY, comme l'écrit REICHOLD) l'avait déjà constaté (2).

Un autre élève de KOBERT, NEUBERG, a d'ailleurs repris la question et est arrivé aux mêmes résultats que GEUE (3). Des circulations artificielles dans le cœur de grenouille lui ont démontré que, à des doses de 1/1700, l'oxalate sodique arrête instantanément le cœur qui ne se remet plus en mouvement sous l'influence de l'atropine. D'autre part, fait important, chez la grenouille, l'action sur le cœur est plus précoce que l'action sur le système nerveux. A un moment où les pulsations sont déjà très faibles, à peine perceptibles, l'animal exécute encore des mouvements très étendus, replie les cuisses quand on les étend et oppose une certaine résistance à ces mouvements passifs.

Tous les auteurs que nous avons cités sont d'accord pour admettre que, dans l'organisme intoxiqué par l'acide oxalique, il se produit une précipitation de cristaux d'oxalate de calcium. v. VIETINGHOFF a consacré une bonne partie de son intéressant travail à la description des diverses formes cristallines sous lesquelles ce corps se présente dans l'organisme, ainsi qu'à leur localisation dans les différents tissus.

Mais la formation d'oxalate de calcium ne peut constituer que l'un des côtés de l'action élémentaire du toxique.

Ce serait, tout d'abord, une erreur de croire que l'antidotisme relatif existant entre les sels de calcium et les oxalates solubles soit uniquement dû aux propriétés précipitantes que les premiers exercent sur les derniers.

Sous ce rapport, rien de plus intéressant que l'étude de l'influence des oxalates sur la coagulation du sang. Depuis qu'ARTHUS et PAGÈS ont démontré que les oxalates solubles suspendaient la coagulation du sang en dehors de l'organisme et que cette propriété ne se manifestait plus si

(1) *Ueber d. Wirk. der Oxals. auf d. Froschorgan.* Würzburg. Pharm. Inst.

(2) *An experim. investigat. to ascertain in what manner soluble oxalates arrest function, etc.* Practitioner, 1885, Febr.

(3) *Toxik. Studien über einige organ. Säuren.* Diss. inaug., Dorpat, 1883.

l'on ajoutait au sang un sel calcique, on s'est plu à considérer le fait comme dû simplement à la précipitation des oxalates. Or, d'après les recherches de v. VIETINGHOFF, il n'en serait pas ainsi. Il s'agirait d'une propriété bien spéciale aux sels de calcium et que, seuls de tous les métaux alcalino-terreux, présenteraient le calcium et le strontium. Les sels de baryum et de magnésium ne seraient pas capables de rendre au sang, devenu incoagulable par l'addition d'oxalates solubles, sa coagulabilité.

Ce ne serait pas le sang seul dont la coagulabilité serait ainsi suspendue. HAMMARSTEN (1) a constaté le même fait pour la caséine que le ferment du lab ne parviendrait plus à coaguler si l'on y ajoute préalablement un oxalate. Pour ce qui concerne cette fermentation, v. VIETINGHOFF a constaté le même fait que pour la coagulation du sang, c'est-à-dire que les sels de baryum et de magnésium n'empêchent pas l'action suspensive des oxalates.

CAVAZZANI (2) a démontré que les oxalates de potassium et de sodium jouissaient aussi de la propriété d'empêcher la coagulation du plasma musculaire. Pour lui, cette particularité rend compte de l'action paralysante que les oxalates exercent sur les muscles. Il considère, à l'exemple de HERMANN, qu'il existe les plus grandes analogies entre la rigidité cadavérique et la contraction musculaire. Quand un muscle se contracte, c'est qu'il se produit une coagulation (momentanée?) du myosinogène. Si l'on empêche celui-ci de se coaguler par un oxalate, on empêche, du même coup, la contraction de se produire. Mais CAVAZZANI va plus loin. Ayant observé que l'injection d'oxalate, chez les grenouilles, donne lieu, tout d'abord, à une paralysie complète de tous les centres nerveux, puis à la mort, et que l'injection consécutive d'un sel de calcium, en proportions déterminées, peut rétablir, en quelques instants, toutes les fonctions nerveuses et sauver les grenouilles d'une mort certaine, il se demande si, peut-être, les fonctions nerveuses ne sont pas, elles aussi, subordonnées à un processus de coagulation.

LOOKE a confirmé les résultats de CAVAZZANI au moins en ce qui concerne l'action des oxalates sur le plasma musculaire (3).

Une théorie qui a, tout au moins, aussi le mérite de l'originalité, a été émise, en 1892, par OSCAR LOEW (4). Pour lui, l'acide oxalique n'est

(1) Lehrbuch d. physiol. Chemie.

(2) Rif. medica, 1892, nº 131-132, Rft in Arch. ital. de biol., 1893, p. 157.

(3) Journal of Physiology, vol. XV, p. 119.

(4) *Ueber die Giftwirkung der Oxalsäure und ihrer Salze.* München. med. Wochenschr., 1892, p. 570.

pas un poison pour tous les êtres vivants. Les plantes à chlorophylle et les animaux en général sont très sensibles à son action. Mais, les champignons inférieurs y résistent fort bien. Leur développement n'est pas plus entravé par sa présence que par celle de l'acide tartrique.

Lōw avait conclu que les oxalates sont toxiques pour les plantes à chlorophylle parce que leurs noyaux et la chlorophylle contiennent une combinaison de la nucléine avec le calcium. Si le calcium se précipite sous forme d'oxalate insoluble, l'état de turgescence (Quellungszustand) de la cellule est modifié, ce qui entraîne une altération de la structure et une transformation chimique de la matière vivante. Il se demande si les mêmes conclusions ne s'imposent pas pour le noyau de la cellule animale.

Comme on le voit, il ne ressort pas nettement des recherches des différents auteurs que nous venons de citer que la toxicité si spéciale de l'acide oxalique soit due à sa manière de se comporter vis-à-vis des sels de calcium. On pourrait se demander si cette toxicité ne tient pas à son faible poids moléculaire comparé à celui des autres acides bibasiques.

Heymans, en 1889, a étudié cette question, en s'adressant aux homologues de l'acide oxalique, l'acide malique, le succinique et le pyrotartrique. Chez une grenouille de taille moyenne, un centigramme d'acide oxalique peut être considéré comme la dose mortelle. Pour l'acide malique la dose est deux fois plus forte. Pour l'acide succinique elle est de 4 à 5 fois plus considérable. Or, les poids moléculaires de ces trois acides sont respectivement 90, 104 et 118. Il n'y a donc pas de relation nette entre la toxicité de ces acides et leurs poids moléculaires (1).

Il nous resterait à citer, comme s'occupant de l'action élémentaire de l'acide oxalique, le travail de Curci (2). Les conclusions nous en ont paru assez obscures. Voici ce que nous avons cru en comprendre : L'acide oxalique a l'action commune à tous les acides, c'est-à-dire qu'il agit par le groupe carboxyle. Il n'y a pas d'action spécifique, directe, paralysante ou excitante sur le système nerveux. Sa grande activité dépend de ce que sa molécule n'est faite en réalité que de deux groupes carboxyles.

Krohl, dont nous avons signalé déjà le travail, pense d'ailleurs aussi que l'activité spéciale de l'acide oxalique dépend de la présence du groupe : —CO—CO—, et que tous les corps qui renferment ce groupe (oxalates, oxamide, oxalurate ammonique) présentent une action analogue. Cette action serait, à beaucoup d'égards, analogue à celle de l'oxyde de carbone.

---

(1) Du Bois Reymond Arch. 1889, p. 168.

(2) *La Terapia Moderna*. Rft in Arch. ital. de Biol., vol. XVIII, p. 329.

Nous ferons cependant remarquer que KOBERT, sous la direction duquel le travail de KROHL a été exécuté, dit en parlant de l'action de l'acide oxalique sur la nutrition (Lehrb. d. Intoxikat, p. 217), que ce corps ralentit les échanges nutritifs, tandis que, en parlant de l'oxyde de carbone (p. 527) il déclare, d'après FRÄNKEL, que ce gaz provoque une augmentation énorme de la destruction de l'albumine. Il s'agit là cependant bien d'une action primitive élémentaire, que deux corps aussi voisins physiologiquement l'un de l'autre devraient présenter identique...

Si nous essayons de résumer les faits principaux qui semblent acquis par nos devanciers, nous voyons que la plus grande obscurité continue à planer sur la nature intime de l'activité toxique spéciale de l'acide oxalique.

Tandis que certains auteurs veulent n'y voir que le résultat de l'affinité spéciale de cet acide pour les sels calciques, ou plutôt du fait qu'ils précipitent ces derniers de leur solution, d'autres le considèrent comme un poison du sang ou des tissus au même titre que l'oxyde de carbone.

Dans les premiers nous rangerons tout d'abord ONSUM, qui croit que la mort est amenée par des embolies pulmonaires d'oxalate calcique. Il faut citer aussi FRÄNKEL qui pense que la plupart des symptômes peuvent, dans l'empoisonnement subaigu, au moins, s'expliquer par des infarcti rénaux. CAVAZZANI, qui admet que la coagulation musculaire et nerveuse (?) est suspendue par l'acide oxalique et peut réapparaître sous l'influence de l'injection de sels calciques, doit également être considéré comme appartenant à cette catégorie. Enfin LOEW qui pense que l'acide oxalique est capable de désorganiser certaines nucléines contenant du calcium, ne se sépare pas essentiellement des auteurs précédents.

RABUTEAU est le premier qui ait tenté d'établir une analogie entre l'activité de l'oxyde de carbone et celle des oxalates. Cette analogie avait déjà été constatée implicitement par TARDIEU (1) et même par MITSCHERLICH (2) qui ont constaté la couleur rouge du sang des individus ou des animaux empoisonnés. Néanmoins comme nous l'avons vu, personne n'a jamais pu démontrer la présence d'oxyde de carbone dans le sang. C'est donc par voie d'analogie, nous semble-t-il, que KROHL a pu croire que l'acide oxalique avait une action comparable à celle de l'oxyde de carbone.

Pour ce qui concerne l'origine des phénomènes généraux déterminés

(1) Etude méd. lég. et clin. sur l'Empoisonnement, 1867, p. 247.

(2) *De acidi acetici, oxalici, tartarici, citrici, formici et boracici effectu.* Berlin, 1845.

par les oxalates, les opinions sont aussi très partagées. KOBERT, après les avoir considérés comme résultant d'une action sur le système nerveux, semble aujourd'hui d'un avis différent si l'on en juge par les publications sorties de son Institut et spécialement par le travail de NEUBERG. Il admet, pour ce qui concerne le cœur au moins, une action élective, indépendante du système nerveux. Cette opinion est soutenue par OTTERBEIN, par GEUE et, jusqu'à un certain point aussi, par CAVAZZANI. Ce dernier va plus loin et prétend expliquer la plupart des phénomènes par une action sur le système musculaire.

Nous avons, dans ce travail, essayé d'élucider quelques uns des points laissés obcurs par nos devanciers.

Il nous a été inspiré par quelques autopsies médico-légales à propos de morts dont la pathogénie nous paraissait difficile à interpréter.

I. — Etude graphique des phénomènes circulatoires de l'intoxication oxalique chez les mammifères.

Les seuls auteurs qui se soient spécialement occupés de l'étude des modifications des phénomènes circulatoires que provoque l'introduction de l'acide oxalique ou de ses sels dans l'économie des mammifères, sont, à notre connaissance, KOBERT et KÜSSNER et KOCH.

Les résultats de ces auteurs sont assez contradictoires. Tandis que les premiers affirment que ces corps ne sont pas des poisons du cœur, que l'abaissement de pression sanguine, l'arythmie et le ralentissement du pouls, le ralentissement de la respiration ne dépendent d'autre chose que des modifications apportées au système nerveux central, KOCH pense que ces corps sont réellement des poisons du cœur et le démontre, tant par des expériences sur le cœur de grenouille que par des recherches chez les mammifères. Sous ce rapport, ce travail semble infiniment mieux conçu et exécuté que celui de KOBERT et de KÜSSNER et, pour tout observateur consciencieux, ne laisse aucune place au doute en ce qui concerne la valeur des conclusions.

Néanmoins, on peut reprocher à ces expériences d'avoir toujours été faites de la même façon, de n'avoir utilisé, pour l'introduction du toxique que la voie veineuse et de ne pas reproduire, par conséquent, ce qui se passe dans la plupart des cas d'empoisonnement accidentel ou suicide.

C'est la raison pour laquelle nous avons, dans nos recherches, spécialement utilisé la voie gastrique. Il y avait des raisons de croire que ce modus faciendi pouvait imprimer une allure toute différente aux phénomènes circulatoires et respiratoires, à cause, précisément, de la sensibilité de la

muqueuse gastro-intestinale. On était même en droit de se demander si, dans ces conditions, en raison de l'irritation de cette muqueuse, les troubles circulatoires et respiratoires ne seraient pas quasi exclusivement sous la dépendance de troubles nerveux réflexes, s'ils n'allaient pas revêtir la forme, l'allure générale, aujourd'hui assez bien connue, du shock traumatique.

Sous ce rapport, notre attente a été déçue. Ainsi qu'on le verra par nos protocoles d'expériences et par les graphiques que nous avons obtenus, quelle que soit la forme sous laquelle l'acide oxalique arrive dans l'estomac, les symptômes que son ingestion provoque sont comparables à ceux que détermine l'injection intraveineuse. C'est à peine si l'on observe, au début, une légère hausse de pression.

Notons, d'ailleurs, que les doses que nous avons injectées en une fois ont toujours été assez considérables, de manière à reproduire, autant que possible, ce que l'on observe dans la pratique. KOCH, utilisant des doses considérablement moins élevées que les nôtres et se servant de la voie intraveineuse, a souvent observé, après une légère baisse, une hausse assez forte, passagère aussi d'ailleurs et suivie bientôt d'une baisse durable et s'accentuant progressivement plus ou moins vite suivant la totalité de la dose injectée.

Voici le protocole d'une expérience de ce genre :

8 janvier. Chien de 10 kilogr. Manomètre dans la carotide; la respiration n'est pas spécialement inscrite à l'appareil de ROTHE.

Temps	Pression carotidienne en millimètres	Pulsations en 20 secondes	Respirations en 40 secondes
5 h. 08′	134	36	6
5 h. 09′ Injection dans l'estomac de 200 c.c. d'oxalate acide de potassium; ligature de l'œsophage.			
5 h. 12′	144	45	7
5 h. 16′	134	35	6
5 h. 20′	171	32	7
5 h. 24′	169	29	6
5 h. 28′	163	30	7
5 h. 32′	163	29	5
5 h. 36′	155	30	6
5 h. 40′	144	26	8
5 h. 44′	147	30	5
5 h. 48′	143	30	6
6 h. 00′ Injection de 200 c.c. de la même solution.			
6 h. 04′	153	31	7
6 h, 08′	154	40	7
6 h. 12′	141	39	8

Temps	Pression carotidienne en millimètres	Pulsations en 20 secondes	Respirations en 40 secondes
6 h. 16'	119	44	10
6 h. 20'	Caillot dans la canule carotidienne.		
6 h. 24'	104	42	12
6 h. 28'	99	37	16
6 h. 32'	91	24	?
6 h. 36'	Nombreux faux pas du cœur.		
6 h. 40'	68	19	(la respiration ne peut plus se compter d'après les variations de la pression sanguine).
6 h. 44'	46	17	
6 h. 48'	15 Nombreux faux pas du cœur.		
6 h. 52'	44	17	(cornées toujours sensibles).
6 h. 56'	33	17	
7 h. 45'	45	15	
7 h. 04'	46	17	
7 h. 08'	59	29	
7 h. 12'	45	28	
7 h. 16'	43	29	
7 h. 20'	22	21	
7 h. 24'	Mort de l'animal.		

Comme on le voit, la hausse de pression qui suit chaque injection dans l'œsophage est passagère et ne peut guère s'expliquer par la très légère accélération du pouls que l'accompagne. Elle existe, d'ailleurs, encore à un moment où les pulsations sont revenues à leur fréquence normale ou à peu près, ou même sont devenues plus rares.

La hausse de pression est-elle due à une augmentation de la force des battements du cœur? Bien que nous croyions pouvoir, dans la suite, à l'exemple de nos devanciers, démontrer que l'acide oxalique diminue la force des contractions cardiaques, il se pourrait que le toxique n'ait pas encore, à ce moment, été résorbé en quantité suffisante pour déterminer cet affaiblissement. Les graphiques obtenus nous paraissent démontrer que, à ce moment, il ne peut être question d'une augmentation de l'énergie de ces battements.

Les pulsations, prises isolément, ne sont certainement pas plus élevées après qu'avant l'action de l'acide oxalique. L'augmentation de pression ne peut donc, s'il en est ainsi, être due qu'à une excitation du centre vasomoteur. Cette excitation est bien compréhensible si l'on songe à l'action irritative intense que l'acide oxalique doit exercer sur la muqueuse gastrique. Elle doit donc ne pas se produire si l'on supprime les voies de conduction nerveuse qui relient l'estomac au centre vasomoteur.

Nous aurons, dans la suite, l'occasion de démontrer qu'il en est bien ainsi et que la hausse de pression est, en somme, un phénomène secondaire, épisodique, dépendant de cette action irritante de l'acide oxalique.

Si l'on fait abstraction de la période pendant laquelle cette action irritante peut s'exercer, on constate, au contraire, que la pression sanguine va s'affaiblissant de plus en plus.

Cependant, et ceci prouve encore que cet affaiblissement de la pression n'est pas dû à l'épuisement du centre vaso-moteur, cependant, disons nous, une nouvelle injection d'oxalate dans l'estomac, pratiquée à 6 heures, fait encore légèrement remonter la pression sanguine. Mais cette hausse est plus passagère encore que la première. En dix minutes, la pression redescend en dessous du niveau qu'elle occupait au début de l'expérience, avant l'administration du toxique.

Il ne peut être question, à ce moment, pourtant, d'incriminer le ralentissement du pouls comme cause de cette diminution de pression. Les pulsations sont, au contraire, plus fréquentes qu'avant la seconde injection (39 au lieu de 30). En réalité, elles sont aussi beaucoup moins énergiques, ainsi qu'en témoigne l'examen du graphique vers 6 h. 12'.

Bien que l'on puisse, en l'absence d'expériences prouvant, jusqu'à présent, le contraire, se demander si cette faiblesse apparente des pulsations n'est pas le fait d'une parésie débutante du centre vaso-moteur, le cœur présente, peu de temps après, tant de signes manifestes d'affaiblissement que, dès maintenant, on peut dire qu'il est la principale cause de la baisse de la pression sanguine.

C'est, tout d'abord, un ralentissement des pulsations. Il ne s'agit plus de ce ralentissement périodique que l'on avait au début et qui, par sa périodicité, témoignait déjà de son origine bulbaire, pneumogastrique. C'est un ralentissement uniforme, qui peut donner à chaque pulsation isolée un aspect d'énergie, mais qui se complique bientôt de faux pas du cœur. Celui-ci cesse de battre pendant plusieurs secondes (douze et plus), puis, se remet à battre de façon très irrégulière.

Néanmoins cette allure du pouls n'indique pas encore que la mort du cœur est proche. On voit, en effet, peu après, les pulsations augmenter de fréquence, la pression sanguine même se relever légèrement. Mais la brusquerie avec laquelle se fait cette transition montre bien le trouble profond du fonctionnement de l'organe.

Cette hausse de pression est passagère, d'ailleurs. Bientôt les pulsations deviennent de nouveau plus rares et plus irrégulières. Les faux

pas deviennent plus fréquents et plus prolongés. Les contractions du cœur parviennent à peine à élever la pression au dessus de zéro. La mort définitive du cœur ne tarde pas à se produire.

Quelle est exactement la part qui revient au système nerveux dans les troubles que nous venons de signaler ?

Pour résoudre cette question, nous avons tout d'abord, préalablement à l'introduction du poison dans l'estomac, sectionné les deux pneumogastriques au niveau du cou. Les résultats que nous avons obtenus sont consignés dans le protocole suivant :

15 janvier. Chien de 7150 gr. Manomètre dans la carotide ; pneumographe de KNOLL.

Temps	Pression carotidienne en millimètres	Pulsations en 20 secondes	Respirations en 40 secondes
5 h. 19'	103	22	11
5 h. 23' Section des 2 vagues au cou.			
5 h. 23'	160	37	7
Injection dans l'estomac de 200 gr. acide oxalique à 10 %.			
5 h. 27'	157	34	6 ?
5 h. 31'	134	33	5
5 h. 35'	124	38	8
5 h. 39'	112	36	9
5 h. 43'	97	37	10
5 h. 47'	96	40	11
5 h. 51'	99	36	8
5 h. 55'	86	35	6
On injecte de nouveau, dans l'estomac, 200 gr. d'acide oxalique à 10 %.			
5 h. 59'	73	29	6
6 h. 03'	78	27	5
6 h. 07'	? caillot dans la canule carotidienne.		
6 h. 10'	68	28	6
6 h. 14'	63	27	6
6 h. 18'	45	21	6
6 h. 22'	39	18	6
6 h. 26'	42	17	5
6 h. 30'	36	17	6
6 h. 34'	23	15	?
6 h. 38'	17	16	7
6 h. 42'	13	15	7
6 h. 46'	10	14	7
6 h. 50'	3	15	6
6 h. 54'	0	0	3
6 h. 58'	0	0	0

Au point de vue de la marche du pouls et de la pression sanguine, cette expérience fournit des résultats fort intéressants.

Malgré la section des vagues, nous observons ici aussi une accélération, momentanée au moins, des pulsations. Toutefois, cette accélération est plus lente à se produire que dans l'expérience précédente, bien que, cependant, la solution employée soit plus irritante. Elle est même précédée d'un ralentissement notable. Il ne peut donc s'agir ici d'une accélération réflexe, due, par exemple, à une irritation des nerfs accélérateurs du cœur. D'ailleurs, la section des nerfs vagues au cou empêcherait cette irritation de se transmettre à la moëlle allongée. Les deux seules interprétations possibles de cette accélération sont donc, ou bien que le poison agit sur les fibres terminales des nerfs accélérateurs, ou bien sur leur origine dans la moëlle allongée.

Si l'on tient compte de la précocité de l'accélération des pulsations quand on n'a pas sectionné les vagues, il faut, d'autre part, admettre que cette accélération tient, soit à une parésie du centre du vague cardiaque, soit à une excitation réflexe du centre des nerfs accélérateurs. Cette dernière s'observe d'ailleurs fréquemment dans les irritations traumatiques intenses (excitation du sciatique) et a été signalée par POLIS(1) dans la commotion cérébrale par coups de feu. Il n'y aurait donc rien d'étonnant à ce qu'elle se produisît aussi dans le cas qui nous occupe.

L'acide oxalique pourrait donc accélérer les battements du cœur de deux façons : tout d'abord, quand il est ingéré par la voie gastrique, les nerfs vagues étant intacts, par excitation réflexe du centre des nerfs accélérateurs; ensuite, dans l'intoxication avancée, en irritant directement les extrémités terminales ou le centre même des nerfs accélérateurs. Nous démontrerons plus loin que son action se porte vraisemblablement sur les centres.

Nous avons dit précédemment que l'augmentation de pression artérielle que l'on observe après l'injection d'acide oxalique dans l'estomac d'un animal à pneumogastriques intacts, ne pouvait s'expliquer par la très légère accélération des battements du cœur qui suit cette injection et qu'il fallait, en majeure partie, l'attribuer à une excitation réflexe du centre vaso-moteur. Ce qui se passe dans l'expérience actuelle est une première démonstration de la chose : la section des vagues au cou, en même temps qu'elle a supprimé l'action du centre du pneumogastrique sur le cœur, a supprimé les voies de conduction centripètes de l'estomac à la moelle allongée. L'action irritante du poison sur les parois gastriques ne peut,

(1) *Recherches expérimentales sur la commotion cérébrale.* Revue de Chirurgie. Avril et août 1894.

par conséquent, plus se faire sentir sur les centres bulbaires et spécialement sur le centre vaso-moteur. L'absence d'excitation réflexe de ce centre explique l'absence de hausse de pression que nous observons dans ce cas.

Dans le cas présent, l'acide oxalique ne peut manifester son influence réflexe sur le système nerveux central et tenir, par conséquent, la pression sanguine à un niveau élevé. Ce qui se produit surtout, c'est son action sur le cœur, action déprimante que nous établirons plus tard. Aussi voit-on la pression, au lieu de monter après l'injection d'acide oxalique, baisser d'une façon continuelle et presque sans à coup.

Nous nous sommes abstenus d'interpréter le ralentissement progressif, considérable, que les pulsations du cœur présentent vers la fin de l'intoxication oxalique. Tout au plus avons-nous laissé supposer que ce ralentissement témoignait, avant tout, d'un affaiblissement du cœur lui-même. On pourrait se demander, cependant, si ce ralentissement ne reconnaît pas, en partie, comme cause une irritation du centre bulbaire du vague cardiaque. L'expérience actuelle prouve bien que cette irritation est absolument hors de cause.

Tout au plus les faux pas du cœur ont-ils semblé un peu moins fréquents dans cette expérience que dans la précédente et la baisse de pression a-t-elle été un peu moins interrompue par des alternatives de hausse et de chute, résultant de ces faux pas.

Il ne faudrait pas croire, cependant, que le tableau que nous venons de donner des altérations de la circulation soit le seul possible. Il existe des variantes assez importantes, en apparence, tenant, en réalité, à l'irritation plus ou moins vive, directe ou réflexe, des centres que l'intoxication gastro-intestinale met en jeu.

Nous donnons, comme exemple de ces anomalies, le protocole de ce qui s'est passé chez un chien de 6,500 gr. (14 janvier), auquel nous avons injecté, dans l'estomac, 200 gr. d'une solution à 10 °/₀ d'acide oxalique. Les inscriptions graphiques sont les mêmes que dans l'expérience précédente. Seulement, nous avons sectionné les vagues au cou vers la fin de l'expérience, alors que le pouls battait avec une lenteur extraordinaire et que nous pouvions supposer une intervention de ces nerfs.

Temps	Pression carotidienne en millimètres	Pulsations en 20 secondes	Respirations en 40 secondes
6 h. 43′	119	25	6 (inj. ac. oxal. 6 h. 44′).
6 h. 45′	121	26	5
6 h. 47′	119	29	4
6 h. 49′	114	29	6
6 h. 51′	114	35	8

Temps	Pression carotidienne en millimètres	Pulsations en 20 secondes	Respirations en 40 secondes
6 h. 53′	114	43	8—9
6 h. 55′	114	50	12
6 h. 57′	114	55	13
6 h. 59′	77	22	14
7 h. 01′	32	15	16
7 h. 03′	32	4	16
7 h. 05′	27	3	37
7 h. 07′	18	2 (sect. des vagues)	
7 h. 08′	0	0	6
7 h. 09′	0	0	3
7 h. 10′	0	0	2
7 h. 11′	0	0	0

Ce qui frappe, avant tout, dans cette expérience, c'est la très grande accélération des battements du cœur qui va s'accentuant jusque vers la fin de l'animal. Il ne semble pas, ici non plus, que cette accélaration tienne à une parésie du vague cardiaque. Une preuve, à côté de celles que nous avons déjà données à propos des autres expériences, réside dans l'allure des pulsations qui sont nettement accélérées à l'inspiration et ralenties à l'expiration, comme elles l'étaient avant l'empoisonnement. On sait que FREDERICQ et ses élèves ont démontré(1) que, à l'état normal, chez le chien, se produit, pendant l'inspiration, une hausse de la pression sanguine, grâce à l'accélération des pulsations cardiaques à ce temps de la respiration, accélération due à une diminution de l'influence inhibitrice du vague. La persistance de ces variations montre donc que le vague cardiaque a conservé son tonus et qu'il ne peut être question d'une paralysie du centre qui préside à son fonctionnement.

Quant à la section des nerfs vagues, pratiquée plus tard, alors que le pouls est considérablement ralenti, elle montre que le ralentissement en question n'est pas non plus sous la dépendance d'une irritation du centre du pneumogastrique, puisque cette section ne modifie en rien la fréquence des pulsations.

En somme, si, tout au début de l'intoxication par la voie gastrique, les modifications de la circulation semblent surtout régies par les altérations fonctionnelles, réflexes des centres bulbaires, ilne semble pas que, dans la suite, cette participation des centres nerveux continue à être prépondérante. L'abaissement continu, progressif de la pression sanguine paraît être dû à l'affaiblissement du cœur lui-même.

(1) *Les oscillations respiratoires de la pression artérielle chez le chien.* Arch. de Bilog., p. 55—100, 1882.

Cette manière de voir sera mieux appuyée encore par l'expérience suivante, dans laquelle nous avons, chez un chien, avant l'empoisonnement, sectionné la moëlle cervicale et les deux vagues à la région du cou. Dans ce cas, les phénomènes de l'intoxication se dérouleront sans que les centres bulbaires puissent intervenir d'une façon quelconque sur la pression sanguine.

30 janvier; chien de 6 kil. Canule dans la carotide; moëlle épinière coupée au niveau de la 4e vertèbre cervicale. Respiration artificielle.

Temps	Pression sanguine	Nombre de pulsations en 20 secondes
6 h. 00'	96	33 (section des vagues).
6 h. 02'	100	45 (200 c.c. acide oxal. à 10 % dans l'estomac).
6 h. 04'	104	44
6 h. 06'	100	44
6 h. 08'	100	43
6 h. 10'	90	42
6 h. 12'	80	38
6 h. 14'	65	37
6 h. 16'	50	35
6 h. 18'	52	34
6 h. 20'	50	33
6 h. 22'	50	31
6 h. 24'	50	31
6 h. 26'	50	31
6 h. 28'	48	28
6 h. 30'	46	26
6 h. 32'	45	22
6 h. 34'	50	23
6 h. 36'	50	23
6 h. 38'	50	20
6 h. 40'	50	20
6 h. 42'	50	20
6 h. 44'	50	20
6 h. 46'	50	20
6 h. 48'	50	20
6 h. 50'	50	20
6 h. 52'	48	18
9 h. 54'	48	18
6 h. 56'	43	17
6 h. 58'	48	16
7 h. 00'	46	15
7 h. 02'	42	16
7 h. 04'	42	16
7 h. 06'	41	16
7 h. 08'	34	14

Temps	Pression sanguine	Nombre de pulsations en 20 secondes	
7 h. 10′	33	13	
7 h. 16′	33	13	
7 h. 18′	34	12	
7 h. 20′	35	12	
7 h. 22′	37	12	
7 h. 24′	?	?	
7 h. 26′	45	13	
7 h. 28′	47	22	
7 h. 30′	48	9	
7 h. 32′	45	5	
7 h. 34′	50	4	
7 h. 36′	35	12	(puls. à peine percept.)
7 h. 38′	10	0	

On remarquera que, vers la fin de l'expérience, la pression carotidienne semble avoir une tendance nette à se relever, si l'on s'en réfère à l'examen de ce tableau.

Cette tendance a déjà été notée à propos des animaux qui ont servi aux expériences précédentes, exception faite de celui chez lequel nous avons sectionné les vagues vers la fin de l'expérience.

Mais ce n'est-là qu'une apparence, résultant de ce que, pour avoir la pression sanguine moyenne, nous prenons la hauteur moyenne entre les deux points extrêmes des pulsations. Il suffit de considérer le graphique pris à ce moment, pour se convaincre que la pression a plutôt baissé si l'on tient compte que les pulsations sont infiniment plus rares.

L'allure générale de la pression sanguine et des pulsations est essentiellement la même chez les animaux empoisonnés par des doses modérées de curare, auxquels on pratique la respiration artificielle. Chez eux aussi, on observe cette baisse continue de la pression sanguine.

Chez un chien de 5 1/2 kilogr., empoisonné par 8 centigrammes de curare, auquel on pratique la respiration artificielle et qui a reçu, à 8 h. 30′, 1 gr. d'oxalate de sodium (solution à 2,5 %) sous la peau, la pression carotidienne qui à 8 h. 29′, une minute avant l'injection, était de 128 millim. (avec 40 pulsations en 20 secondes) tombe à 80 millim. à 9 h. 02′ et à 40 millim. à 9 h. 41′ (avec 28 et 14 pulsations en 20 secondes). L'animal meurt à 10 h. sans avoir reçu de nouvelle dose de poison.

On pourrait être étonné de la dose relativement faible qui a suffi pour empoisonner cet animal, alors que des doses infiniment plus considérables ont eu peine à l'amener, dans un délai bien plus éloigné dans les expériences précédentes. Mais il ne faut pas oublier que l'introduction du poison s'est faite ici par la voie hypodermique et que le chien supporte, par la voie

gastrique, des doses bien plus fortes sans en être gêné en apparence. Nous avons vu, dans l'introduction, les raisons que PFEIFFER donne de cette immunité relative. Il faut aussi, sans doute, compter avec l'action que le curare exerce sur les nerfs vaso-moteurs, et qui, peu prononcée pour elle-même dans le cas présent, a pu joindre son effet à l'effet déprimant que l'oxalate exerce, pour son compte, sur la circulation.

Conclusion. — En résumé, ce qui ressort de cette étude des modifications de la circulation sous l'influence de l'acide oxalique et des oxalates, c'est qu'ils abaissent plus ou moins rapidement la pression sanguine. Dans l'empoisonnement par la voie gastrique, cette baisse de pression peut, au début, être masquée par l'irritation réflexe que le poison exerce sur le centre vaso-moteur.

Jusqu'à présent, nous ne constatons, du côté du système nerveux central, rien qui puisse expliquer cette baisse de pression. Tout concourt, au contraire, à exclure, comme causes de cette baisse, une parésie du centre vaso-moteur ou une excitation du nerf vague.

Nous allons, dans le chapitre suivant, exposer les raisons qui permettent d'affirmer que la cause primitive, réelle de cette baisse réside bien dans le cœur.

II. — Modifications du fonctionnement du cœur pendant l'intoxication.

Tout ce que nous avons dit dans le chapitre précédent, tend à démontrer que le cœur, plus que tout autre organe, est modifié dans l'intoxication par l'acide oxalique.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, ce fait est déjà établi par les recherches d'OTTERBEIN, de GEUE et de NEUBERG.

Si nous avons essayé de confirmer expérimentalement les résultats de ces auteurs, c'est que nous voulions mettre en parallèle l'action des oxalates sur le cœur et leur action sur les muscles volontaires. On était en droit de se demander, après les expériences de CAVAZZANI et après les faits avancés par LOEW, si l'action spéciale de ces corps sur le myocarde ne procédait pas de propriétés analogues à celles qu'ils développent vis-à-vis des muscles volontaires.

Si l'on admet, avec CAVAZZANI, que les oxalates empêchent la coagulation du myosinogène, on ne conçoit pas de différence de composition chimique si essentielle entre le myosinogène des fibres du myocarde et celui des fibres des muscles volontaires, que le premier échappe à l'action que ces corps exercent sur le second.

De même si, avec LOEW, on admet que les oxalates précipitent les sels de calcium de certaines nucléines, il n'y a pas de raison pour que cette précipitation ne s'opère aussi bien dans les noyaux des cellules du cœur que dans ceux des fibres motrices volontaires.

C'est pour ces raisons que nous avons d'abord étudié graphiquement les modifications de la courbe myographique dans l'intoxication.

Nos premiers essais, bien que faits avec des appareils primitifs, nous ont déjà permis de constater l'influence considérable que l'acide oxalique exerce sur la contraction musculaire. Notre animal d'expérience a été la grenouille (rana esculenta).

Le myographe qui nous a d'abord servi rappelait plus ou moins le myographe de MAREY, en ce sens que la surface noircie était constituée par le cylindre de l'enrégistreur de ROTHE tournant à grande vitesse. Après avoir inscrit, de 5 en 5 minutes, des myogrammes obtenus avec le courant induit de fermeture et avec le courant induit de rupture (chariot de DU BOIS-REYMOND), chez une grenouille normale, nous l'intoxiquions par des doses variables d'oxalate sodique. Nous prenions ensuite, toujours de 5 en 5 minutes, des myogrammes de fermeture et de rupture. Ces intervalles de 5 minutes étaient destinés à nous mettre en garde d'une façon absolue contre une fatigue possible du muscle.

Nous donnons, à la page suivante, (fig. I) des exemples de courbes myographiques recueillies chez une grenouille de taille moyenne à laquelle nous avons injecté sous la peau 4 milligr. d'oxalate sodique. Ainsi qu'on peut le voir, l'énergie de la contraction va s'affaiblissant de plus en plus à mesure qu'on s'éloigne du moment de l'injection. Cet affaiblissement se traduit encore parce que, à un moment où la contraction produite par le courant est encore assez intense, le courant ne détermine déjà plus de contraction dans le muscle.

Il semble aussi, bien que cela ne soit pas très net sur ces graphiques, recueillis, répétons-le, avec des appareils fort rudimentaires, que le relâchement du muscle se fasse plus lentement dans le muscle intoxiqué que dans le muscle normal.

L'allure générale, la marche de l'intoxication musculaire étudiée à l'aide du myographe est très bien reproduite dans le diagramme de la figure II. Nous ferons remarquer, à propos de ce diagramme, qu'il indique un relèvement considérable de l'intensité de la contraction de rupture, peu de temps avant la mort du muscle. Nous ne savons à quoi attribuer ce relèvement que nous nous bornons à enrégistrer, en faisant noter, cependant, que le courant de fermeture ne parvient plus, à ce

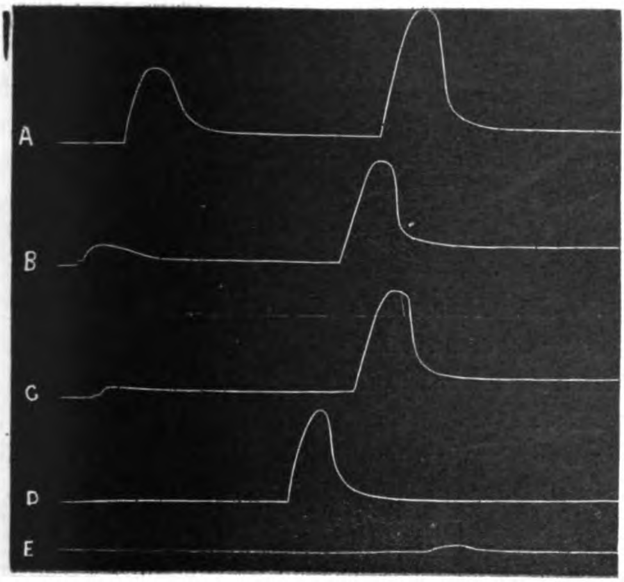


Fig. I. — *a)* Myogramme à l'état normal ; contraction de fermeture plus petite que la contraction d'ouverture.

b) Myogramme à 7 h. 35'.

A 7 h. 16' on a injecté 2 milligr. d'oxalate.

Contraction de fermeture persiste affaiblie.

c) Myogramme à 7 h. 40'.

Reduction de plus en plus forte de la contraction de fermeture.

d) Myogramme à 7 h. 55'.

Disparition de la contraction de fermeture.

e) Myogramme à 8 h. 10'.

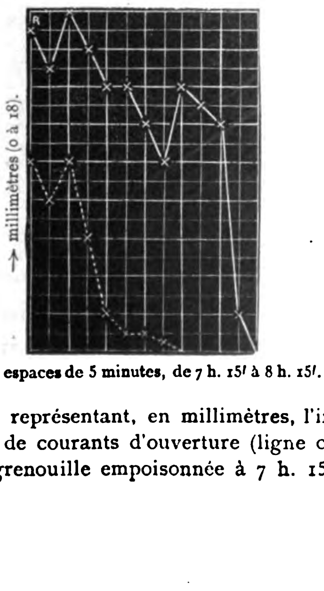


Fig. II. — Diagramme représentant, en millimètres, l'intensité de la contraction musculaire sous l'influence de courants d'ouverture (ligne continue) et de fermeture (ligne pointillée) chez une grenouille empoisonnée à 7 h. 15' par 4 milligr. d'oxalate sodique.

moment, à provoquer de contraction, bien que la contraction d'ouverture soit revenue à son niveau primitif.

Ces faits étaient assez intéressants pour justifier des recherches faites avec des appareils d'enrégistrement plus parfaits. Nous nous sommes adressés au myographe à plaque glissante de LÉON FREDERICQ (1). Cet instrument, grâce à sa rapidité, que l'on peut, d'ailleurs, faire varier à volonté, permet de dissocier beaucoup mieux les diverses phases de la contraction.

Nous avons d'abord cherché à étudier les modifications de la période latente de la contraction musculaire.

Les résultats de ces expériences sont condensés dans les photographies des figures III et IV. Comme on peut le voir, indépendamment de l'abaissement de la courbe musculaire, l'acide oxalique provoque un allongement de la durée de la période latente. Tandis que, avant l'intoxication, cette période latente dure environ deux centièmes de seconde, 5 minutes déjà après l'injection de 4 milligr. d'oxalate sodique elle dure 3/100 de seconde et va même, 25 minutes après cette injectionr jusqu'à 4/100 de seconde. Il s'agit, bien entendu, d'une excitation, toujours la même, portant sur le nerf sciatique et non sur le muscle lui même. Il y a, dans ce fait déjà, l'indice d'une diminution de la vitalité du muscle moins prompt à réagir à l'excitation.

En utilisant le même appareil, mais en diminuant la vitesse de translation de la plaque, on parvient à inscrire toute la contraction musculaire. Dans ces conditions on observe que cette contraction, tout en se faisant avec moins d'énergie, se prolonge beaucoup plus longtemps et que cette prolongation porte avant tout sur la période d'énergie croissante. Les photogrammes de la figure V montrent les résultats obtenus chez une grenouille empoisonnée par 2 mill. d'oxalate sodique. L'allongenment de la période latente est moins prompt à se produire que l'abaissement de la courbe et que son allongement. Ainsi, à 5 h. 06, alors que la période latente est, comme à l'état normal, de 2/100 de seconde environ, la contraction tout entière dure 11/100 de seconde au lieu de durer 7,5/100, comme à l'état normal. Vers la fin de l'intoxication, alors que l'excitabilité du muscle va définitivement disparaître, la durée de la contraction, non compris la période latente, va jusqu'à 16/100 de seconde.

Des résultats analogues s'obtiennent si, préalablement à l'intoxication oxalique, on a curarisé la grenouille. Seulement, il faut avoir soin

(1) Eléments de Physiologie humaine, 4e édit., p. 323.

d'employer des doses très faibles de curare, si l'on veut obtenir encore des contractions avec un courant de faible intensité.

L'acide oxalique est donc bien un poison musculaire.

Mais quel est exactement son mode d'action en tant que poison musculaire? S'agit-il, comme CAVAZZANI l'a prétendu, d'une simple action

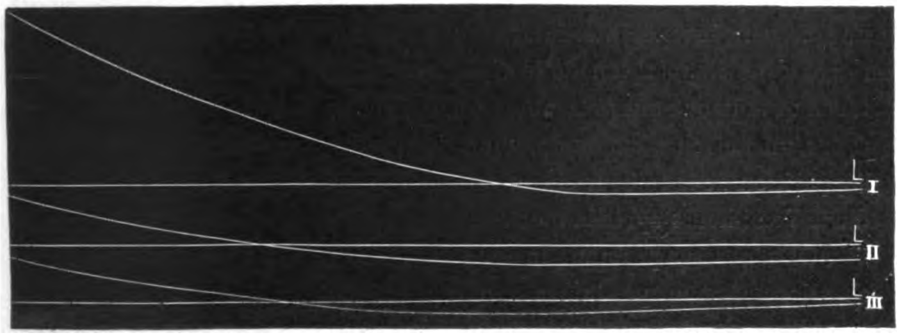


Fig. III. — Myogrammes recueillis avec le myographe de LÉON FREDERICQ chez une grenouille empoisonnée par 4 milligr. d'oxalate sodique. Les graphiques se lisent de droite à gauche. La ligne plus ou moins verticale du début indique le moment de l'excitation. I, indique la contraction chez l'animal normal; II, la contraction 5 min. après le début de l'intoxication; III, 10 minutes après ce même début.

chimique? L'acide oxalique, en précipitant les sels de calcium et en rendant le myosinogène incoagulable, rendrait-il la contraction musculaire impossible?

Nous pensons que cette manière de voir fait bon marché de résultats expérimentaux ou d'observations dispersés un peu partout dans la science.

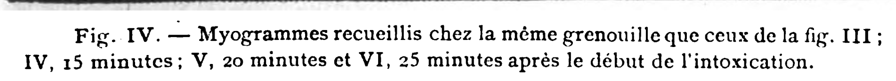


Fig. IV. — Myogrammes recueillis chez la même grenouille que ceux de la fig. III; IV, 15 minutes; V, 20 minutes et VI, 25 minutes après le début de l'intoxication.

Si l'hypothèse de CAVAZZANI était exacte, la raideur cadavérique deviendrait impossible au même titre que la contraction musculaire. Or, il n'en est rien : jamais, chez nos animaux, nous n'avons constaté l'absence de cette raideur. Dans trois procès-verbaux d'autopsies d'individus morts par empoisonnement accidentel ou suicide, nous relevons chaque fois, la section ayant été faite moins de 24 heures après la mort, la présence d'une

rigidité « à toutes les articulations ». On pourrait nous répondre, il est vrai, que l'acide oxalique détermine la mort par faiblesse musculaire, par asthénie, bien longtemps avant que la modification du myosinogène soit complète, qu'il s'agit alors d'une mort par dépression progressive de toutes les fonctions exigeant la mise en activité du système musculaire, et que cette mort peut survenir alors que le système musculaire a conservé encore une certaine excitabilité. Mais, tout au moins, devrait-on constater un retard dans l'apparition de la raideur cadavérique. Or, il n'en est rien : tous nos animaux ont présenté la rigidité dans les délais normaux. Nous avons même, chez un lapin, mort à la suite de convulsions, constaté l'apparition de la raideur et son extension rapide à tous les muscles moins d'une demi-heure après la mort.

On n'observe pas non plus de retard dans l'apparition de cette raideur chez les animaux que l'on a empoisonnés lentement d'une façon quasi chronique par l'administration quotidienne de petites doses d'oxalate.

C'est, d'ailleurs, une pétition de principe que d'affirmer que le myosinogène doit se comporter, vis-à-vis des oxalates, dans l'organisme comme il le fait in vitro.

Il est admis aujourd'hui, par exemple, que les oxalates retardent ou empêchent, in vitro, la coagulation du sang. Or, dans les autopsies d'animaux ayant succombé plus ou moins rapidement à l'intoxication oxalique, on constate que le sang est coagulé dans les cavités cardiaques, absolument comme il l'est chez un animal normal.

Tout ce que nous pouvons donc conclure de nos recherches, même en y ajoutant les faits acquis par CAVAZZANI, c'est que les oxalates sont des poisons du système musculaire, que leur action sur les muscles peut être neutralisée par l'introduction de sels de calcium dans l'organisme; mais il ne nous est pas permis de dire que la toxicité des oxalates tient à ce que ces corps suppriment la faculté du myosinogène de se coaguler.

Nos recherches sur l'action que les oxalates exercent sur le cœur, ont été faites avec l'appareil de WILLIAMS, qui permet de varier à volonté la nature du liquide circulant dans le cœur. Comme animal d'expérience, en l'absence de grenouilles assez fortes, nous avons utilisé la tortue (Emys europæa). Le liquide circulant était une dilution au 1/8, dans la solution physiologique, de sang frais de lapin ou de chien. Quand nous voulions faire circuler une solution oxalique, nous ajoutions à cette dilution des quantités variables du liquide suivant :

Eau distillée,	1000 gr.
Chlorure sod.,	5 gr.
Oxalate sod.,	2 gr.

Ces recherches ont établi que les oxalates constituent bien un poison du cœur, comme OTTERBEIN, GEUE et NEUBERG l'ont affirmé.

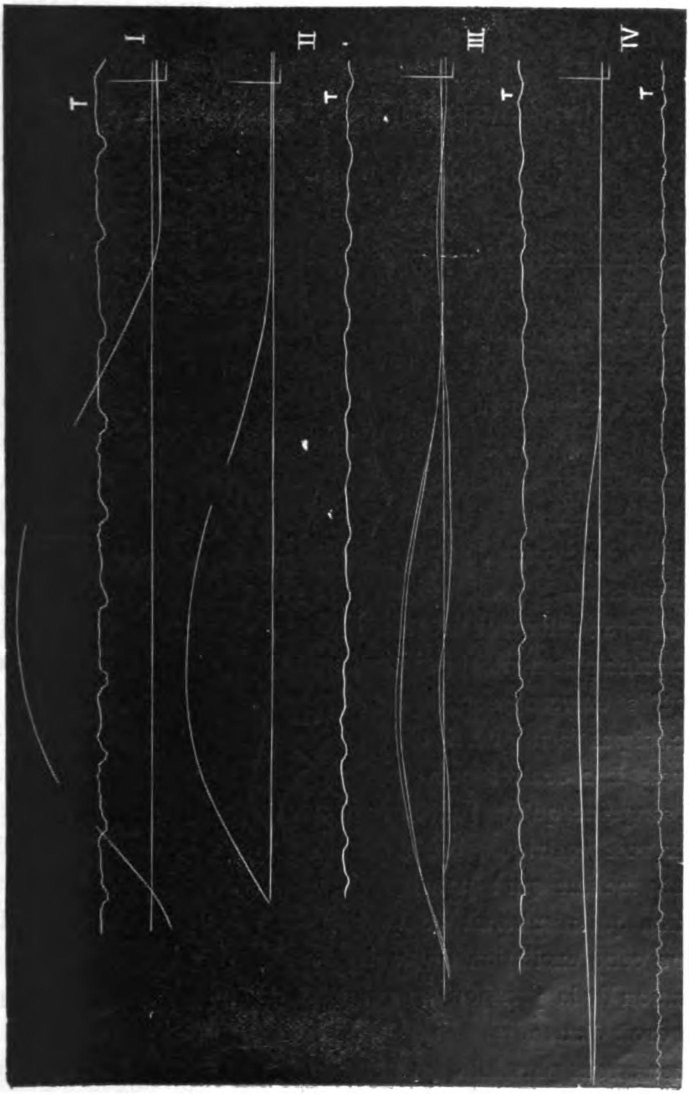


Fig. V. — Myogrammes montrant les détails de la contraction musculaire chez une grenouille, normale en I.

A 5 h. 01', on injecte 2 milligr. d'oxalate sodique sous la peau. Le myogramme II est pris à 5 h. 06'; le myogramme III, à 5 h. 16'; le myogramme IV, à 5 h. 30'.

Nous donnons, dans la figure VI, les graphiques pris sur un cœur de tortue, à l'état normal et sur le même cœur dans lequel on fait circuler, depuis 12 minutes, du sang additionné d'oxalate sodique. La concentration

de cette dernière solution était assez forte, si nous la comparons à celle que NEUBERG a employée chez la grenouille (1/1700) et qu'il déclare devoir faire cesser instantanément les battements du cœur.

Le cœur de tortue est, sans doute, infiniment plus résistant; car nous avons vu les pulsations persister, chez cet animal, 16 minutes après le début de cette circulation artificielle, ainsi que le montre le diagramme de la figure VII.

Ce diagramme est intéressant aussi parce qu'il montre que le cœur, avant de succomber, semble reprendre un peu d'énergie, ses pulsations devenant plus fortes et plus nombreuses.

Nous avons vu déjà un fait analogue se produire pour la contraction des muscles volontaires.

On remarquera aussi que, abstraction faite de la durée de l'intoxication, ce diagramme est aussi superposable à celui que nous avons obtenu en inscrivant la pression sanguine et la fréquence des pulsations chez un chien à moëlle cervicale et à nerfs vagues sectionnés, chez lequel, par conséquent, le cœur était à peu près aussi indépendant du système nerveux central que l'est le cœur de tortue dans l'expérience actuelle(1).

Conclusions. — Il semble donc bien résulter, des recherches exposées dans ce chapitre et dans le précédent, que les oxalates abaissent la pression sanguine principalement, si pas exclusivement, à cause de l'action déprimante qu'ils exercent sur le muscle cardiaque. Cette action est très analogue, si pas identique, à celle que le poison exerce sur les muscles volontaires. Les centres nerveux ne prennent, à cet abaissement de la pression sanguine, qu'une part extrêmement restreinte. Dans l'empoisonnement par voie gastrique, on constate même une excitation réflexe du centre vaso-moteur qui a pour conséquence de neutraliser l'abaissement de pression qui résulterait de l'action du poison sur le cœur. Il arrive même que cette excitation du centre vaso-moteur aille jusqu'à produire une élévation de la pression sanguine au lieu de l'abaissement que l'on serait en droit d'attendre.

Nous verrons plus loin, en nous occupant des phénomènes respiratoires, que, à côté de l'action déprimante des oxalates sur le cœur, il faut probablement aussi admettre une action déprimante sur les muscles

(1) Sur le cœur de tortue profondément empoisonné par l'oxalate sodique, nous avons aussi fait circuler du sang contenant du sulfate d'atropine, dans la proportion de 1/4500. Pas plus que NEUBERG, nous n'avons observé de résurrection de la vitalité de l'organe. L'action de l'acide oxalique ne porte donc pas sur les ganglions inhibiteurs.

des vaisseaux. Cette action est tardive, consécutive à l'action excitante réflexe sur le même centre dont il vient d'être question. Elle ne peut être

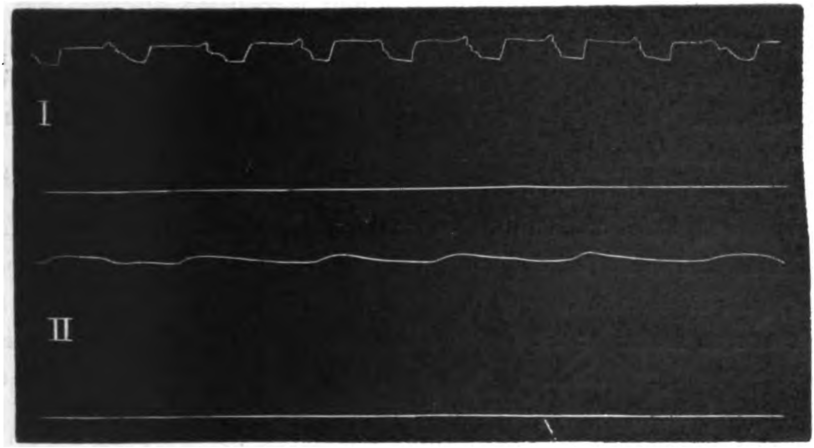


Fig. VI. — Pulsations cardiaques d'un cœur de tortue isolé, dans lequel circule du sang de lapin dilué au 1/3 (I); puis 12 minutes après que l'on a commencé à y faire circuler la même dilution contenant 1/500 d'oxalate sod. (II).

comparée en intensité à l'action déprimante sur le cœur et l'on peut se demander si elle n'est pas le résultat ultime de l'asthénie cardiaque plutôt que le résultat de l'action du poison lui-même.

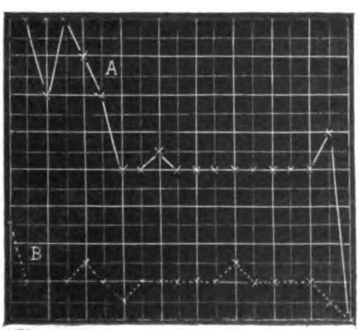


Fig. VII. — Diagramme montrant la marche de l'intoxication oxalique sur le cœur de tortue. Le temps est compté en minutes à partir de l'intoxication. La Ligne continue indique le nombre de pulsations en 20 sec.; la ligne pointillée indique en millim., la hauteur des pulsations.

III. — Modifications du mécanisme respiratoire dans l'intoxication oxalique.

Les recherches de Kobert et Küssner et de Koch sont fort sobres de détails en ce qui concerne les modifiations de la respiration. A petite dose,

disent les premiers, le poison ne modifie pas l'allure de la respiration. A dose un peu plus forte, incapable pourtant de modifier le pouls, il se produit de courts arrêts expiratoires. A plus forte dose encore, le pouls tombe brusquement et la respiration s'arrête tout à fait ou bien devient forcée (angestrengt) et dyspnéique.

KOCH distingue entre les modifications produites par le poison administré par la voie sous-cutanée et celles que détermine l'absorption du poison par la voie gastrique.

Dans le premier cas, l'animal devient inquiet; sa respiration s'accélère considérablement, les mouvements respiratoires deviennent plus superficiels; puis ils deviennent plus profonds, plus convulsifs et plus lents. La respiration survit toujours au cœur. Pour ce qui concerne l'intoxication par voie gastrique, KOCH signale simplement que la respiration est dyspnéique (erschwert) et que, vers la fin, elle devient plus rare.

Les résultats que nous avons obtenus sont notablement différents de ceux qu'ont obtenus les auteurs précités. Chez tous les animaux empoisonnés par la voie gastrique, nous avons observé une accélération notable de la respiration. Il suffit, pour s'en convaincre, de consulter les protocoles des pages 304, 307 et 309. Nous reproduisons, dans la figure VIII, un autre diagramme, montrant la fréquence de la respiration chez un lapin empoisonné par l'oxalate de sodium en injection sous-cutanée (un gramme en solution à 2 $^1/_2$ $^0/_0$). Comme on le voit, l'accélération des mouvements respiratoires est, en tous points, comparable à celle que l'on observe dans l'empoisonnement par la voie gastrique.

Nous ne pensons donc pas qu'il y ait lieu de faire une distinction aussi nette que le veut KOCH, entre les modifications déterminées par l'administration par la voie gastrique et ceux que produit l'injection sous-cutanée.

Quelle est exactement la cause de ces modifiations?

Constatons, tout d'abord, que l'accélération des mouvements respiratoires semble plus précoce dans l'empoisonnement par la voie sous-cutanée que dans l'empoisonnement par la voie gastrique. Cela pourrait s'expliquer de deux façons : Ou bien la résorption est plus rapide par la voie sous-cutanée et le poison peut plus rapidement agir sur les centres qu'il doit modifier; ou bien la douleur est plus vive à l'endroit de l'application et l'accélération réflexe de la respiraton se produit plus rapidement.

Cette dernière hypothèse se heurte, cependant, à quelques faits contradictoires. Tout d'abord, pour un phénomène réflexe, dont l'une des caractéristiques est la quasi instantanéité, cette accélération met un temps

assez long à se produire. Elle atteint, en général, son maximum, alors que l'animal est plus près de la mort que du début de l'expérience.

D'autre part, si elle constitue réellement un phénomène réflexe, elle ne doit pas se produire, dans l'intoxication par la voie gastrique, du moment où l'on supprime les conducteurs nerveux centripètes de l'estomac.

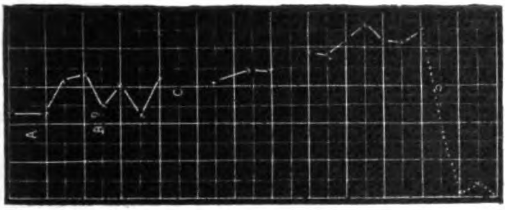


Fig. VIII. — Diagramme montrant la fréquence de la respiration (en 40 sec.) chez un lapin qui a reçu à 7 h. 38', 1 gr. d'oxalate sodique sous la peau (solution à 2 1/2 %).
A = injection. B et C = expériences d'asphyxie.

Or, si l'on veut se reporter à l'expérience de la page 307, montrant ce qui se passe chez un chien intoxiqué par la voie gastrique après que l'on a coupé les nerfs vagues au cou, on constate que 10 minutes après l'injection, la respiration a passé de 5 en 40 secondes à 11 en 40 secondes, c'est-à-dire a plus que doublé de fréquence.

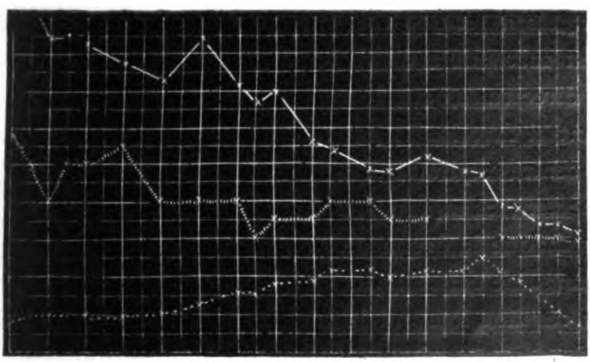


Fig. IX. — Diagramme montrant la marche de la pression sanguine (ligne continue), des pulsations en 20 sec.; (ligne pointillée) et de la respiration, (ligne médiane) chez un chien de 10 kil. qui a reçu, à 5 h. 04', 100 gr. d'acide sulfurique dans l'estomac.

A une inspection superficielle de ces différentes expériences, on pourrait nous objecter que, dans ce dernier cas, l'accélération respiratoire s'est produite bien plus rapidement que dans le cas du chien qui a servi à la toute première expérience (p. 304). Dans ce dernier cas, en effet, l'accélération a atteint son maximum 1 heure et 20 après la première

injection. Mais il ne faut pas oublier que nous avons affaire ici à un chien de 10 kilogr. auquel on a injecté une solution d'oxalate acide de potassium, tandis que, dans le premier cas, nous avions affaire à un chien de 7 kilogr. auquel on a injecté une solution d'acide oxalique.

C'est ce qui explique aussi que, pour le chien dont il est question page 309 et qui ne pesait que 6 kilogr., l'accélération est arrivée à son maximum 20 minutes à peine après le début de l'intoxication. Lui aussi a reçu, non de l'oxalate acide de potassium, mais de l'acide oxalique. Les quantités absolues d'acide oxalique pouvant être ainsi résorbées sont augmentées de plus de moitié, sans même tenir compte de la différence de poids.

Une autre preuve qu'il ne s'agit pas ici d'une accélération réflexe des mouvements respiratoires nous est fournie par la comparaison des diagrammes précédents avec celui de la figure IX. Il s'agit ici d'un chien auquel on a injecté, dans l'estomac, 200 grammes d'une solution à 10 % d'acide sulfurique. Il s'agit ici d'un corps plus irritant certainement que ne peut l'être l'acide oxalique lui même. Cependant, à aucun moment, on ne constate d'accélération de la respiration. Celle ci va plutôt diminuant de fréquence d'une façon lente et quasi régulière.

Il ne nous reste donc, pour interpréter l'action spéciale de l'acide oxalique et de ses sels sur les respiration qu'une hypothèse à admettre : c'est que le poison résorbé agit sur les centres respiratoires. Mais cette hypothèse est susceptible d'être interprétée de deux façons : ou bien le poison agit directement sur le centre respiratoire; ou bien ce sont des produits dont il favorise la rétention dans l'organisme qui influencent l'activité du centre respiratoire.

En inspectant les expériences de pages 307 et 310, on pourrait, par exemple, voyant que la dyspnée commence à se produire nettement quand la pression sanguine baisse fortement, se demander si l'accélération des mouvements respiratoires qui la traduit, n'est pas due à une irrigation insuffisante du centre respiratoire. Mais cet argument ne tient pas, si l'on considère ce qui se passe pour le chien du diagramme de la figure IX. Ici l'accélération commence déjà à devenir notable alors que la pression sanguine n'a presque pas baissé.

Ce ne semble donc pas être la baisse de pression qu'il faut incriminer. S'agit-il, dès lors, d'une rétention d'acide carbonique ou d'une action directe du poison sur le centre? Les élements dont nous disposons à l'heure actuelle ne nous permettent pas encore de dire à laquelle de ces hypothèses, il faut se rattacher. Remarquons, cependant, qu'une accumu-

lation d'acide carbonique dans le sang n'a rien d'improbable étant donnée l'action paralysante que nous avons reconnue à l'acide oxalique sur le système musculaire. Mais l'acide oxalique ou les produits retenus dans

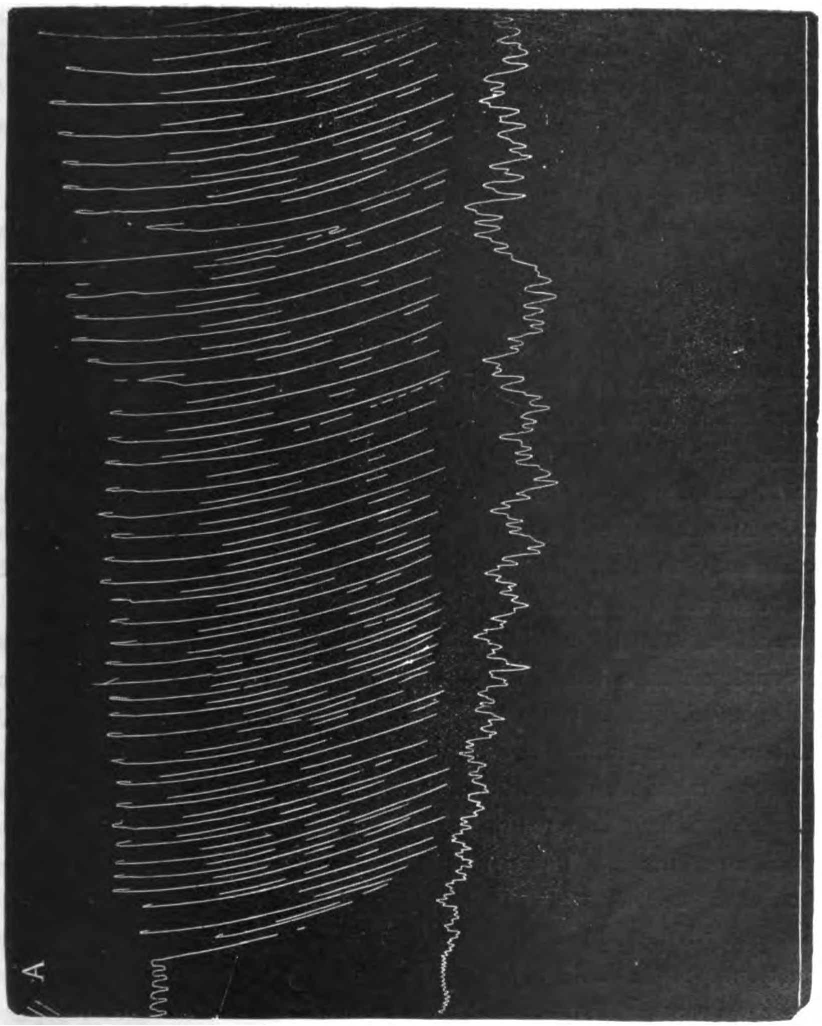


Fig. X. — Influence de l'obstruction de la trachée chez un lapin empoisonné par une injection sous cutanée de 1 gr. d'oxalate de sodium. Accélération et approfondissement des mouvements respiratoires; baisse de la pression sanguine.

le sang à la faveur de l'asthénie musculaire pourraient agir sur le centre.

Des produits de ce genre ont été supposés naître daus les muscles lors

du travail musculaire (GEPPERT et ZUNTZ) (1). Ce qui, pour nous, plaide en faveur de cette dernière hypothèse, c'est l'ensemble des résultats que nous a donnés l'étude des combustions respiratoires. Nous nous en occuperons plus loin.

Il était intéressant, tant au point de vue de l'étude des modifications du centre respiratoire que de celles des autres centres bulbaires, de rechercher l'influence que l'asphyxie par occlusion des voies aériennes exerce sur la respiration et la circulation chez un animal empoisonné par l'acide oxalique ou ses sels.

Le graphique de la figure X montre ce qui se passe dans ce cas. La notation du temps n'a pas été inscrite pour ne pas augmenter l'étendue du graphique.

Tandis que, chez un animal normal, l'asphyxie détermine, indépendamment de la dyspnée, une hausse de pression sanguine due à l'irritation du centre vaso-moteur, masquée parfois par le ralentissement du pouls dû à l'excitation du centre du vague, ici les choses se passent très différemment. Il y a bien de la dyspnée, se traduisant par un approfondissement considérable des mouvements respiratoires; mais la pression sanguine, au lieu de monter, descend d'une façon très nette. Plus tard, quand l'intoxication est plus avancée, cette baisse est encore plus forte. La cause de cette baisse est facile à comprendre par l'inspection du graphique. Il y a ici un ralentissement considérable des pulsations, excitation du vague, par conséquent. La baisse de pression est tellement forte, spécialement dans la suite, que le seule excitation du centre du vague nous paraît insuffisante à l'expliquer. Il faut de toute nécessité, que le centre vaso-moteur ne puisse manifester son activité. S'agit-il, comme nous en avons exprimé plus haut la possibilité, d'une inertie de ce centre? Ou bien s'agit-il, au contraire, d'une action que l'oxalate exercerait sur les fibres musculaires des artères et qui rendrait ces dernières inaptes à réagir aux excitations venues du centre? C'est ce que nos recherches ne nous permettent pas de décider. Nous sommes tentés, cependant, d'admettre plutôt cette seconde hypothèse et cela, pour les raisons suivantes :

Tout d'abord parce que l'on conçevrait difficilement une action se portant sur le centre vaso-moteur à l'exclusion des autres centres bulbaires; ensuite, parce que la composition chimique des fibres musculaires lisses n'est pas tellement différente de celle des fibres musculaires striées que l'on doive considérer leur altération par l'acide oxalique comme une impossibilité.

(1) Archiv für d. gesammte Physiologie, Bd. XLII, page 189.

Notons, d'ailleurs, à l'appui de cette hypothèse, que, au moment même où nous constatons ce manque de réactivité des vaso-moteurs, on constate aussi de l'inertie relative des muscles volontaires. Ainsi cette asphyxie se traduit bien par de la dyspnée, par des respirations plus profondes; mais il ne se produit pas de convulsions proprement dites. Tout au plus l'animal présente-t il quelques mouvements généraux plus étendus. Dans une autre expérience d'asphyxie, faite une 1/2 heure plus tard chez le même animal, et qui a duré pendant 4 minutes, nous n'avons pas noté une seule convulsion.

Ceci nous amène à parler des convulsions que l'on observe quelquefois dans l'intoxication par l'acide oxalique ou les oxalates. Pas plus que Kobert et Küssner, nous ne les avons constatées fréquemment. Nous ne pourrions même montrer un graphique où elles aient laissé de traces. De quelle interprétation sont elles susceptibles?

Kobert et Küssner croient que si les anciens auteurs les ont constatées si fréquemment, cela tient à ce qu'ils employaient l'acide oxalique libre et qu'ils l'administraient par la voie gastrique. Dans ces conditions les douleurs énormes ainsi provoquées devaient fatalement entraîner un état d'excitation allant jusqu'aux convulsions. Nous ferons remarquer que des acides plus énergiques que l'acide oxalique ne provoquent pas de convulsions quand on les administre par cette voie. Le chien dont nous avons fourni le diagramme dans la figure IX, n'a pas eu une seule convulsion bien qu'il eût reçu 200 gr. d'une solution à 10 °/₀ d'acide sulfurique dans l'estomac. D'autre part, Kobert lui même, dans son « Lehrbuch der Intoxikationen » (p. 206), ne signale pas de convulsions dans les phénomènes généraux des intoxications par les acides. Nous n'avons, comme nous le disions plus haut, constaté, pour notre part, de convulsions dans l'empoisonnement per os que d'une façon absolument exceptionnelle.

Une autre explication que Kobert et Küssner, hantés par cette idée que tous les phénomènes sont ici d'origine purement centrale, ont fournie des convulsions est la suivante : Les cristaux d'oxalate calcique dont Onsum et Almen ont constaté la présence dans les vaisseaux pulmonaires, existeraient réellement dans quelques cas dans le sang et viendraient exciter les centres cérébraux. Malheureusement ces auteurs ne fournissent aucun fait probant à l'appui de cette manière de voir et finissent, en dernière analyse, par déclarer que l'on ne peut prévoir, en aucun cas, si la dose administrée provoquera ou non des convulsions.

Pour notre part, nous pensons qu'avec les éléments que nous avons acquis jusqu'à présent, il est possible en dehors de toute action directe du

poison sur le système nerveux central, d'expliquer l'apparition des convulsions dans certains cas, leur absence dans d'autres. Nous les avons observées spécialement, en ce qui nous concerne, dans les empoisonnements par des doses assez fortes données en injections sous-cutanées.

D'après ce que nous avons vu, on peut affirmer que l'acide oxalique est un poison paralysant de la fibre musculaire. Or, si l'acide oxalique, sous forme d'oxalate, arrive en grande quantité d'un coup au contact de nombreuses fibres musculaires, il se produit, en raison de l'asthénie musculaire rapide, un état d'asphyxie aiguë analogue à celui que l'on observe chez les animaux empoisonnés par des doses moyennes de curare. Dans l'un cas comme dans l'autre, les convulsions généralisées traduisent cet état asphyctique, parce que les muscles ont encore conservé un certain degré d'excitabilité. Mais que l'acide oxalique arrive à être résorbé plus lentement, la faiblesse musculaire se développe d'une façon plus graduelle et l'asphyxie elle même prend une allure en quelque sorte chronique. Il n'y a pas plus de raison pour qu'il se produise des convulsions dans ce cas qu'il n'y en a chez un individu dont le poumon vient à être comprimé progressivement par un hémothorax. Les centres encéphalo-médullaires perdent progressivement de leur excitabilité et, dans le cas présent, eussent-ils conservé toute leur excitabilité qu'ils ne gouvernent plus que des muscles incapables de réagir aux excitations qu'ils leur envoient. C'est ce que nous avons constaté plus haut en parlant de nos expériences d'asphyxie chez les animaux empoisonnés par l'acide oxalique.

Si nous examinons, à la lumière de cette interprétation, les faits qui ont paru inexplicables à KOBERT et à KÜSSNER (loc. cit., p. 227), nous constatons qu'ils n'ont plus rien d'inattendu; nous traduisons littéralement:

Un lapin reçoit, en *6 minutes, 26 c.c.* d'une solution d'oxalate sodique à 2 %, dans la veine jugulaire. Il présente ensuite un accès de tétanos et d'opisthotonos qui dure une minute...

Un lapin, à peu près aussi fort que le précédent, reçoit, en *5 minutes, 24 c.c.* de la même solution dans la veine jugulaire et cesse de respirer en même temps que la pression sanguine s'abaisse. Tous les réflexes ont disparu.

Il est certain que, dans ce dernier cas, la solution a été injectée trop rapidement et que la mort est due à une paralysie du cœur, ainsi que le montre, d'ailleurs, le rapide abaissement de la pression sanguine. Tous les liquides injectés de la même façon pourraient, à la rigueur, produire un résultat analogue. A fortiori, une injection d'un liquide qui constitue un poison du cœur.

Les deux exemples suivants de KOBERT et KÜSSNER sont aussi faciles à interpréter :

Un chien de plus de *3 kilogr.* reçoit, en *9 minutes*, dans la jugulaire, *16 c.c.* d'une solution d'oxalate à *10* °/₀ et montre ensuite une extrême agitation (lebhafte Jacatationen), de violents efforts respiratoires qui passent graduelleement à la dyspnée, puis à l'arrêt respiratoire.

Un chien de presque *4 kilogr.* reçoit en *35 minutes*, dans la veine fémorale, *70 c.c.* d'une solution d'oxalate à *1* °/₀ et tombe peu à peu dans un coma profond qui se termine bientôt par la mort.

Ces deux expériences, disent les auteurs, étaient faites pour voir si les phénomènes de paralysie ne se produisaient pas seulement quand l'intoxication était d'emblée très intense. Mais il est clair, disent-ils, que cette présomption n'était pas fondée; autrement, le chien le plus lourd, qui a reçu, dans une veine périphérique, une solution plus diluée, aurait dû présenter les phénomènes d'irritation les plus intenses.

D'après ce que nous en savons maintenant, il n'y a rien d'étonnant à ce qu'un animal auquel on injecte rapidement, en 9 minutes, dans la jugulaire, 16 c.c. d'une solution d'oxalate à 10 °/₀, présente des convulsions, en raison de la paralysie musculaire rapide qui le saisit. Rien d'étonnant non plus qu'un chien un peu plus fort, qui ne reçoit que 70 c.c. d'une solution à 1 °/₀, c'est-à-dire 70 centigr. au lieu de 1,60 gr. et qui les reçoit en 35 minutes, au lieu de les recevoir en 9 minutes, rien d'étonnant, disons-nous, à ce que cet animal présente une paralysie progressive, lente, sans convulsions.

Conclusions. — Nous pouvons donc, dès maintenant, conclure de nos recherches sur les phénomènes respiratoires, que ceux-ci sont profondément modifiés dans l'empoisonnement par l'acide oxalique. Dans la plupart des cas la respiration est accélérée et cette accélération est due à une irritation directe des centres. Cette irritation est-elle due à une accumulation d'acide carbonique dans le sang, consécutive à la parésie musculaire que provoque le poison? Ou bien est-elle due à l'acide oxalique lui-même ou à des produits retenus dans le sang à la faveur de l'asthénie musculaire? Nous ne pouvons encore nous prononcer dans un sens ou dans l'autre. Ce qui semble certain, en tous cas, c'est que, lorsque la dose absorbée en une fois a été trop forte, il y a, en raison de la paralysie musculaire rapide, et de l'accumulation d'acide carbonique dans le sang, des phénomènes convulsifs analogues à ceux que l'on observe dans l'asphyxie aiguë.

IV. — Modifications des échanges nutritifs dans l'empoisonnement par l'acide oxalique.

Si, comme les résultats que nous avons obtenus jusqu'à présent semblent l'indiquer, l'acide oxalique est un poison cellulaire, il doit déterminer, chez les animaux auxquels on l'administre, des troubles profonds dans les échanges nutritifs.

On peut, dès maintenant, en se basant sur les idées plus ou moins théoriques émises par les divers auteurs, préjuger, semble-t-il, de la nature de ces modifications.

Sous ce rapport, la théorie qui paraît promettre le plus de résultats intéressants est celle que LOEW a émise et dont il a été question dans notre introduction. Comme nous l'avons dit, LOEW considère l'acide oxalique comme un poison nucléaire, c'est-à-dire déterminant, dans le noyau, la précipitation d'oxalate de calcium formé aux dépens d'une combinaison de la nucléine avec la chaux. Si cette hypothèse est exacte, nous devons retrouver, dans les déchets de la nutrition, les produits de désintégration du noyau. Depuis les recherches de HORBACZEWSKY et de WEINTRAUD, on sait que ces produits se présentent dans l'urine surtout sous forme d'acide urique. C'est donc ce dernier que nous trouverons surtout augmenté dans le cas d'intoxication par l'acide oxalique. Néanmoins il se pourrait que la désintégration cellulaire ou plutôt nucléaire fût bornée à quelques éléments de l'organisme et, dans ce cas, on aurait peu de chance d'en constater des traces dans les excreta.

Un autre hypothèse signalée dans le Handbuch der Toxikologie de KOBERT, mais dont nous n'avons trouvé mention faite dans aucun auteur, c'est que l'acide oxalique ralentit les échanges nutritifs. Cette hypothèse est évidemment tout le contre pied de celle de LOEW, puisque cette dernière présuppose des noyaux cellulaires, tandis que la première admet leur immobilisation au moins partielle. La question de savoir laquelle de ces hypothèses est conforme à la réalité des faits peut, jusqu'à un certain point, être résolue par l'étude des échanges nutritifs chez les animaux mis, préalablement, en état d'équilibre. Nous disons jusqu'à un certain point, parce que LOEW n'a pas exprimé d'avis personnel sur la manière dont retentirait sur la nutrition la destruction nucléaire oxalique, et que, comme nous le disions plus haut, une excrétion d'acide urique peu ou point augmentée ne prouverait pas encore que la nucléine de certains noyaux seulement n'est pas réellement détruite. Ce n'est que si l'acide urique, ou, d'une façon générale, l'azote total des urines et des fèces est considérablement diminué, que l'on pourrait conclure à l'invraisemblance de la théorie de LOEW.

Nos recherches ont porté sur des chiens que nous avons mis à l'état d'équilibre alimentaire en les soumettant pendant plusieurs jours à un régime alimentaire uniforme, calculé, naturellement, sur la taille et l'appétit antérieur de l'animal. Ce régime était composé de lait stérilisé et de pain. Le lait et le pain étaient analysés au début de l'expérience une fois pour toutes et distribués en autant de portions que l'expérience devait durer de jours.

L'analyse portait sur l'azote total, la quantité de sucre pour le lait, de fécule pour le pain et de graisse pour le lait. L'azote était dosé par la méthode de Kjeldahl. Le sucre était dosé par le procédé de Ritthausen, à celà près que, dans le liquide obtenu après addition des solutions de soude et de sulfate de cuivre, nous dosions directement par le polarimètre. La fécule était dosée sous forme de dextrose après ébullition sous pression

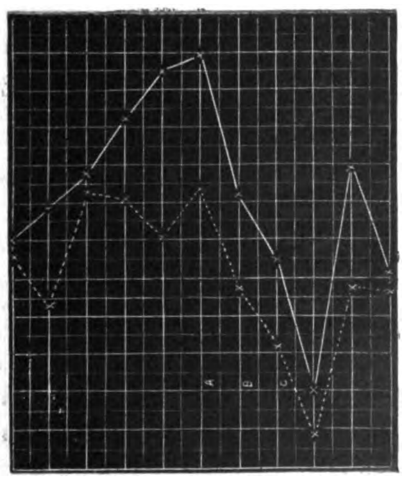


Fig. XI. — Diagramme montrant la marche de l'élimination de l'azote urinaire total, (ligne au trait) et de l'azote uréique, (ligne pointillée) chez un chien empoisonné par l'oxalate de sodium.
A. B. C. = injections.

de la macération du pain dans l'acide chlorhydrique à 2 %, puis défécation du liquide obtenu par la liqueur de Brücke. La graisse était dosée par le procédé de Gerber (centrifugation du lait additionné d'acide sulfurique).

Les animaux étaient placés dans des cages spéciales, permettant une séparation de l'urine et des fèces. Dans l'urine, l'analyse portait sur l'azote total, l'azote uréique (urine débarassée des produits azotés autres que l'urée par addition d'acide phosphotungstique), les chlorures et les phosphates. Nous avons dû abandonner les analyses d'acide urique en raison des faibles

quantités d'urine que les chiens relativement petits que nous pouvions placer dans nos cages, pouvaient nous donner. Dans les cas où nous avons pu, néanmoins, le doser, nous avons utilisé le procédé de LUDWIG SALKOWSKY, avec cette différence que, au lieu de peser l'acide urique, nous dosions son azote par le procédé de KJELDAHL. Dans les selles nous avons dosé l'azote total.

Les résultats des expériences faites dans ces conditions sont consignés dans les protocoles qui vont suivre, et que nous discuterons au fur et à mesure.

Chien nº X; pèse, au début, 5370 gr.; reçoit, chaque jour, 200 gr. de pain et 220 gr. de lait, soit 2,175 gr. N. total.

Jours	N. urin. total en gr.	N. uréique en gr.	Chlor. urin. en gr.	Phosph. ur. en gr.	N. fèces en gr.
20. III	1,401	1,324	1,952	0,945	0,390
21. III	1,592	1,068	2,80	0,878	0,000
22. III	1,769	1,677	2,940	1,323	0,300
23. III	2,048	1,628	2,516	1,147	0,540
24. III	2,305	1,323	2,550	0,975	0,660
25. III	2,389	1,677	2,730	1,031	0,660
On injecte 25 centigr. d'oxalate de sodium sous la peau.					
26. III	1,642	1,150	1,632	2,156	0,520
On injecte 25 centigr. d'oxalate.					
27. III	1,505	0,852	0,902	0,574	0,520
On injecte 25 centigr. d'oxalate.					
28. III	0,610	0,358	0,702	0,299	0,338
29. III	1,790	1,165	2,410	1,073	0,000
30. III	1,231	1,137	1,032	0,698	0,484
31. III Urines incomplètement recueillies.					
1. IV Mort.					

Les quantités d'urine n'ont pu être inscrites dans ce tableau. Nous les donnons ici avec les densités correspondantes.

20—305—D. 1015	26—340 —D. 1016
21—350—D. 1014	27—205 —D. 1016
22—490—D. 1015	28—130 —D. 1018
23—370—D. 1015	29—405 —D. 1020
24—375—D. 1015	30—215 —D. 1016
25—390—D. 1015	31—185?—D. 1017

Les résultats de cette expérience sont condensés dans le diagramme de la figure XI. Mieux encore que les détails que nous avons fournis, ce diagramme démontre l'influence manifeste que les oxalates exercent sur la nutrition. Il n'est pas douteux que, sous leur influence, l'élimination des matériaux urinaires ne soit fort retardée.

Cette diminution porte sur tous les matériaux et, semble-t-il, d'une façon assez uniforme. Le rapport existant entre l'azote totale et l'azote uréique ne paraît pas modifié, au moins considérablement. La légère différence que l'on observe peut tenir aux petites quantités d'albumine que l'on trouve dans les urines des animaux empoisonnés.

On constate aussi une diminution des chlorures et des phosphates excrétés, en sorte que, étant donnée la régularité de cette diminution, l'uniformité avec laquelle elle se répartit sur tous les éléments de l'urine, on peut penser que, si cette diminution résulte d'une diminution des échanges nutritifs, celle-ci porte sur tous les tissus uniformément.

Nous disons : « Si cette diminution résulte d'une diminution des échanges nutritifs », cette réserve nous est imposée par l'opinion de FRÄNKEL, dont nous avons parlé dans l'introduction. On se rappelle que cet auteur, se basant sur des observations cliniques, conclut que l'acide oxalique ne diminue pas la nutrition, mais empêche, grâce aux infarcti d'oxalates que l'on trouve dans les reins, les matériaux urinaires de s'éliminer. Il se base, pour cela, sur le fait que, après quelques jours d'anurie à peu près complète que l'on observe chez les individus empoisonnés par l'acide oxalique, après cette anurie, il se produit une diurèse si abondante que, selon FRÄNKEL, il y aurait compensation, en d'autres termes, que les matériaux qui n'auraient pu être éliminés pendant l'anurie le seraient dans la suite.

Cette interprétation n'est plus soutenable en présence des résultats que nous venons de consigner : en ce qui concerne, par exemple, l'azote urinaire total, nous constatons que, avant l'empoisonnement, sa moyenne quotidienne est de 1,917 gr. Sous l'influence du poison, la moyenne de 3 jours est de 1,185 gr. L'animal a continué à prendre sa ration pendant ces 3 jours. Ce n'est que le 4e jour qu'il en laisse une partie. Ce jour là, il élimine 1,790 gr. d'azote total. Il n'y a pas là même de quoi atteindre la moyenne antérieure de 1,917 gr.; à fortiori, pas de quoi compenser les 2,196 gr. que le chien a éliminés en moins pendant les jours de l'empoisonnement.

Si nous considérons, d'autre part, la quantité d'urine éliminée, nous constatons que, avant l'empoisonnement, la moyenne journalière est de 385 c.c., pendant les 3 jours d'empoisonnement, de 225 et, après l'empoisonnement, alors que l'animal devrait compenser ce qui a fait défaut les jours précédents, de 405 c.c.

Mais, pourrait-on nous objecter, la diurèse n'a pas été proportionnellement plus abondante après l'empoisonnement; elle a éliminé une

urine plus concentrée (1020 de densité au lieu de 1015). Cependant, pendant l'empoisonnement, la densité est de 1016 et même de 1018. D'autre part, si nous portons notre attention sur le pourcentage de l'azote total, nous constatons que, avant l'empoisonnement, il est en moyenne de 0,5 %; pendant l'empoisonnement, de 0,5 %; après il tombe à 0,4 %. On ne peut donc, à notre avis, soutenir que la diminution des matériaux urinaires excrétés tienne à une rétention de ces matériaux. S'il y en a moins d'éliminés, c'est qu'il y en a moins de produits. En d'autres termes, les oxalates diminuent l'intensité des échanges nutritifs.

Les tableaux suivants que nous avons obtenus chez des chiens empoisonnés à peu près de la même façon, sont une nouvelle confirmation de cette affirmation.

Chien nº XII; pèse, au début, 4,320 gr. Reçoit, chaque jour, 150 gr. de pain et 220 gr. de lait, soit au total :

Dates	N. ur. tot. en gr.	N. uréiq. en gr.	NaCl urin. en gr.	P2O5 ur. en gr.	Quant. ur.	Dens.
20 III	?					
21 III	1,625	1,289	2,04	0,684	360	1013
22 III	1,229	1,175	2,08	0,900	400	1011
23 III	1,360	1,176	1,674	0,682	310	1013
24 III	1,210	1,424	2,460	1,045	410	1013
25 III	1,689	1,467	1,764	0,897	315	1014
26 III	1,191	1,528	2,436	1,218	420	1015
27 III	1,430	1,511	1,943	0,787	335	1013
28 III	1,844	1,343	1,742	0,770	335	1014
On donne 25 centigr. d'oxalate sodique sous la peau.						
29 III	1,594	1,294	1,584	0,786	440	1012
On fait une nouvelle injection de 25 centigr. d'oxalate.						
30 III	1,478	1,116	0,748	0,627	220	1015
On fait une injection de 25 centigr. d'oxalate.						
31 III	0,778	0,626	0,384	0,336	120	1015
1 IV	1,369	0,527	1,320	0,620	200	1014
2 IV	0,692	0,577	2,730	0,945	350	1017

L'animal n'a plus pris sa ration complète à partir du 31 mars.

Chien nº XV; pèse 7,299 gr. Reçoit, chaque jour, 250 gr. de lait et 200 gr. de pain.

Dates	N. ur. tot. en gr.	N. uréiq. en gr.	NaCl urin. en gr.	P2O5 ur. en gr.	Quant. ur.	Dens.
12 IV	2,409	1,773	2,970	0,900	450	1014
13 IV	2,525	1,861	2,340	0,765	450	1013
14 IV	2,405	1,772	2,380	0,774	430	1013
15 IV	2,621	2,022	2,520	0,795	430	1014
16 IV	2,216	1,764	1,900	0,703	380	1015
17 IV	2,316	1,750	1,582	0,741	390	1015
On injecte, sous la peau, 59 centigr. d'oxalate sodique.						
18 IV	1,715	1,291	0,864	0,558	360	1016

On injecte 50 centigr. d'oxalate.

Dates	N. ur. tot. en gr.	N. uréiq. en gr.	NaCl urin. en gr.	P2O5 ur. en gr.	Quant. ur.	Dens.
19 IV	1,822	1,526	1,071	0,395	255	1023
On injecte 25 centigr. d'oxalate.						
20 IV	0,079	0,042	0,240	0,009	40	1014
21 IV	0,190	0,105	0,570	0,130	65	1013
22 IV	0,768	0,077 ?	0,001	0,102	205	1013
23 IV	0,336	0,186	1,495	0,051	115	1012
24 IV	0,317	0,054	0,699	0,084	53	1017

Mort dans la nuit du 24 au 25. N'a plus mangé depuis le 20.

Chien n° XVII ; pèse 5,950 gr. Reçoit, chaque jour, 150 gr. de pain et 200 gr. de lait.

Dates	N. ur. tot. en gr.	N. uréiq. en gr.	NaCl urin. en gr.	P2O5 ur. en gr.	Quant. ur.	Dens.
2 V	1,323	1,062	1,820	0,513	380	1011
3 V	1,264	0,785	1,352	0,351	260	1011
4 V	1,470	0,972	1,440	0,450	300	1012
Reçoit 25 centigr. d'oxalate sodique sous la peau.						
5 V	1,017	0,710	1,664	0,368	320	1012
Nouvelle injection de 25 centigr. d'oxalate.						
6 V	0,396	0,231	0,277	0,364	77	1018
7 V	1,061	0,770	0,252	0,322	140	1014

L'animal ne boit plus que son lait à partir du 6 mai ; il se remet, d'ailleurs, des suites de son empoisonnement et est utilisé pour d'autres recherches.

Conclusions. — Ces quelques expériences, choisies entre beaucoup d'autres ayant donné des résultats analogues, suffisent, pensons-nous, à établir que, dans l'intoxication oxalique, les échanges nutritifs sont fortement ralentis.

Rien, dans les résultats obtenus, ne nous permet de dire sur quels éléments de l'organisme ce ralentissement se porte spécialement. Il ne paraît pas, en tous cas, que ce ralentissement soit lié à une désintégration plus grande des éléments nucléaires. En d'autres termes, si l'on veut, avec Loew, admettre que l'acide oxalique porte son action sur les noyaux cellulaires, ce ne peut être que sur un nombre relativement peu considérable de ces noyaux, peut-être sur des noyaux de cellules spéciales, ayant, eux-mêmes, la composition chimique spéciale, riche en calcium, dont Loew a parlé. En effet, non seulement la quantité d'azote uréique n'est pas augmentée ; mais l'azote total lui-même a diminué dans des proportions considérables, et sensiblement dans la même proportion que l'azote uréique, témoignant d'une désintégration nucléaire plus active, elle est en tous cas très faible et ne pourrait guère être constatée que chez des animaux assez grands pour permettre une analyse soigneuse et complète de l'acide urique éliminé par les urines.

Comme nous le disions dans l'introduction, une circonstance qui permettrait aussi de ranger les oxalates dans les poisons qui ralentissent la nutrition, c'est la présence, dans l'urine, d'une substance réductrice que les uns ont prise pour du sucre, que d'autres (v. VIETINGHOFF) considèrent comme étant un acide glyconurique.

Nous avons deux fois eu notre attention attirée sur la présence d'une substance réductrice dans l'urine des animaux intoxiqués par les oxalates. Ces deux animaux avaient reçu, en injection sous-cutanée, d'assez fortes doses d'oxalate sodique (l'un 1,25 gr. en 3 jours, l'autre 0,75 centigr. en 2 jours) et succombèrent d'ailleurs dans la suite. Dans un cas, nous avons, en même temps, constaté que l'urine déviait à droite la lumière polarisée. Malheureusement, nous n'avions pas assez d'urine pour nous permettre d'essayer l'épreuve de la fermentation.

S'il s'agit, dans cette substance, de glucose, sa présence dans l'urine n'a, du reste, rien qui doive étonner. Les oxalates sont, avant tout, et quelle que soit l'opinion que l'on ait sur la nature intime, sur les raisons chimiques de leur action, les oxalates sont, disons-nous, des poisons musculaires, et surtout des poisons paralysant le muscle. Il y a donc, sous leur influence, un ralentissement des combustions dans les muscles, absolument comme dans l'empoisonnement par le curare.

Dans le chapitre des échanges respiratoires, nous allons avoir l'occasion de fournir d'autres preuves du ralentissement de la nutrition.

V. — Modifications des échanges respiratoires.

L'étude des échanges respiratoires est naturellement le complément indispensable de l'étude des échanges nutritifs, surtout lorsque, comme dans le cas présent, le poison étudié a été considéré par certains auteurs comme un poison du sang. Nous rappelerons que RABUTEAU établit une relation étroite entre les phénomènes de l'intoxication oxycarbonée et ceux de l'intoxication oxalique, que KROHL, travaillant sous la direction de KOBERT, attribue aussi la plus grande importance à la présence, dans la molécule oxalique, du groupe —CO—CO— et qu'il considère ce poison comme ayant des affinités étroites avec l'oxyde de carbone.

En faisant même abstraction de ces idées un peu théoriques et basées plutôt sur une impression accidentelle, comme c'était le cas pour RABUTEAU, il y a, en raison des résultats que nous a donnés l'étude des échanges nutritifs, un intérêt majeur à rechercher ce que deviennent les échanges respiratoires. Si, en effet, comme le suppose FRÄNKEL, la diminution de l'excrétion des matériaux urinaires tient uniquement à leur rétention

mécanique dans l'organisme, il est certain qu'il devra y avoir peu ou point de modifications dans les échanges gazeux. Si, au contraire, comme nos premiers résultats nous donnent lieu de le croire, les échanges nutritifs sont réellement ralentis, on devra observer un ralentissement parallèle des combustions respiratoires.

Nous avons utilisé, pour cette étude, l'appareil de GEPPERT (1), modifié par HENRIJEAN et CORIN (2). Il permet de doser à la fois l'oxygène consommé et l'acide carbonique exhalé. Nous renvoyons, pour la description de l'appareil, au mémoire de ces deux derniers auteurs.

Une petite modification de cet appareil nous a permis de l'utiliser à la fois pour pratiquer la respiration artificielle chez des animaux curarisés et pour doser leur consommation d'oxygène et leur production d'acide carbonique. Voici en quoi elle consiste :

Nous supprimons la cloche dans laquelle se trouve l'animal. Les deux séries de flacons laveurs sont mises en rapport direct avec l'oxygénographe. Une canule trachéale en verre, faite de deux tubes de verre, inclus l'un dans l'autre, et soudés, est introduite dans la trachée de l'animal et mise en rapport, par l'un des tubes, avec la partie foulante de la valvule de MÜLLER qui sépare la pompe à mercure des flacons laveurs, par l'autre tube, avec ces flacons laveurs eux-mêmes. Quand la pompe est en marche, l'animal reçoit l'air, déjà lavé, lui venant de la pompe, et renvoie l'air, souillé de CO_2, au travers des autres flacons laveurs.

Dans une première série de recherches, nous avons dosé les gaz de la respiration chez des animaux que nous empoisonnions par de petites doses quotidiennes d'oxalate de sodium.

Nous donnons l'expérience suivante comme type des résultats obtenus :

Chez un chien de 4,390 gr. les échanges respiratoires sont mesurés tous les matins à jeûn pendant 5 jours.

La moyenne de la consommation d'oxygène par kilogr. à l'heure est de 671 c.c. (ramenée à 0° et à 760 mm. de mercure).

La moyenne de la production d'acide carbonique est, par kilogr. à l'heure, de 483 c.c. (Quotient respiratoire : 0,72.)

Le 11 au soir, dernier jour de l'expérience à l'état normal, nous lui injectons sous la peau, 25 centigr. d'oxalate de sodium ; nous répétons la même injection le 12 et le 13. Le 14, dans la matinée, l'animal, étant à jeûn, consomme 577 c.c. d'oxygène par kilogr. à l'heure et produit 305 c.c. de CO_2 par kilogr. à l'heure. (Quotient respiratoire : 0,53.)

Deux faits dominent les résultats que nous venons de signaler : tout

(1) Zeitschr. f. klin. Medic. Bd. XV, p. 208 et 307.

(2) Arch. de Pharmacodynamie, vol. II, p. 399.

d'abord la diminution considérable de la consommation d'oxygène et de la production de CO_2, ensuite la modification du quotient respiratoire. Cette modification ne se comprend que si l'animal ne combure dans son économie ni graisse, ni féculent. Cela correspond à cet autre fait que chez lui, les muscles ont vu leur activité considérablement diminuée. On sait que la source principale de l'énergie musculaire réside dans les hydrates de carbone dont le quotient respiratoire est très élevé et tend à se rapprocher de l'unité.

Dans les empoisonnements aigus on observe des variations analogues portant à la fois et sur la diminution des échanges gazeux et sur la valeur du quotient respiratoire; seulement on constate un abaissement bien plus considérable de l'oxygène consommé et de l'acide carbonique éliminé.

Chez un lapin, pesant 1,650 gr., la consommation d'O par kilogr. à l'heure est de 725 c.c. et la production de CO_2 de 504 c.c. Le quotient est donc 0,71.

Immédiatement après ce dosage, on lui injecte sous la peau à 3 h. 15′ 50 centigr. d'oxalate sodique. Nous notons la consommation d'O toutes les 20 minutes à partir de 3 h. 30′.

De 3 h. 30′ à 3 h. 50′, il consomme 591 c.c. par kilogr. à l'heure.
De 3 h. 50′ à 4 h. 10′, » » 534 » » » »
De 4 h. 10′ à 4 h. 30′, » » 447 » » » »

En une heure il a donc consommé, en moyenne, 524 c.c. d'oxygène par kilogr. à l'heure. Or, dans le même espace de temps, l'analyse de la potasse des flacons laveurs indique qu'il a produit en moyenne 306 c.c. de CO_2 par kilogr. à l'heure. Le quotient respiratoire est donc, ici encore, descendu à 0,58.

Voici une expérience faite chez un autre lapin et qui a fourni des résultats très analogues aux précédents, bien que le quotient respiratoire, d'ailleurs parti de plus haut, soit descendu moins bas.

21 avril. Lapin de 1540 gr.

De 2 h. 40′ à 3 h. 40′, il consomme 842 c.c. d'oxygène par kilogr. à l'heure et produit 668 c.c. de CO_2 par kilogr. à l'heure. Le quotient respiratoire est donc de 0,79.

A 3 h. 50′, on lui injecte sous la peau 40 centigr. d'oxalate sodique.

De 5 h. 15′ à 5 h. 35′, il consomme 485 c.c. d'oxygène par kilogr. à l'heure.
De 5 h. 35′ à 5 h. 55′, » » 539 » » » » »
De 5 h. 55′ à 6 h. 15′, » » 530 » » » » »
De 6 h. 15′ à 6 h. 35′, » » 539 » » » » »
De 6 h. 35′ à 6 h. 55′, » » 461 » » » » »

En moyenne, il a donc consommé 510 c.c d'oxygène par kilogr. à l'heure.

Dans le même laps de temps, il a produit 338 c.c. de CO_2 par kilogr. à l'heure. Le quotient respiratoire moyen a donc été de 0,66.

Voici un chien curarisé, chez lequel, à la suite d'un accident de lavage, nous n'avons pu doser le CO_2 après injection d'oxalate. Ce chien pèse 5,550 gr.

De 5 h. 42′ à 5 h. 47′, il consomme 135 c.c. d'oxygène (pas par kilogr. à l'heure).
De 5 h. 47′ à 5 h. 52′. » » 105 » » »
De 5 h. 52′ à 5 h. 57′, » » 100 » » »
De 5 h. 57′ à 6 h. 02′, » » 115 » » »
De 6 h. 02′ à 6 h. 07′, » » 120 » » »
De 6 h. 07′ à 6 h. 12′, » » 117,5 c.c. » »
De 6 h. 12′ à 6 h. 17′, » » 117,5 » » »

A ce moment on lui injecte 50 centigr. d'oxalate sodique sous la peau.

De 6 h. 27′ à 6 h. 32′, il consomme 90 c.c. par kilogr. à l'heure.
De 6 h. 32′ à 6 h. 37′, » » 90 » » » »
De 6 h. 37′ à 6 h. 42′, » » 90 » » » »
De 6 h. 42′ à 6 h. 47′, » » 70 » » » »
De 6 h. 48′ à 6 h. 52′, » » 60 » » » »

Un autre chien curarisé également, consomme, sous l'influence du curare seul, 325 c.c. d'oxygène en 20 minutes. On lui injecte 45 centigr. d'oxalate et la consommation descend quasi immédiatement à 155 c.c. en 20 minutes.

Comme il est facile de le voir et comme on pouvait le prévoir, le curare diminue l'intensité des échanges respiratoires. L'acide oxalique introduit dans l'économie parvient encore à exagérer cette diminution. Il est donc vraisemblable que les deux poisons, bien qu'agissant sur des éléments un peu différents, diminuant la vitalité du muscle, diminuent du même coup les échanges respiratoires et altèrent singulièrement leur modalité.

Conclusions. — Il résulte bien de toutes ces expériences que les oxalates diminuent les échanges gazeux de la même manière qu'ils diminuent l'intensité des échanges nutritifs. Mais tandis que la simple étude des modifications des matériaux urinaires pouvait nous permettre de croire que la diminution de la destruction moléculaire portait avant tout sur les molécules albuminoïdes, les résultats que nous avons obtenus, nous permettent aussi d'affirmer que les tissus de l'organisme qui consomment le plus d'hydrates de carbone sont atteints profondément dans leur vitalité. Ce sont surtout les muscles qui sont pris à partie dans cet empoisonnement.

L'étude des modifications de la mécanique musculaire, l'étude des altérations respiratoires, mécaniques et chimiques, tout en dernière analyse, conduit à cette conclusion que l'acide oxalique est, par excellence, un poison musculaire.

Mais, si nous voulons faire un retour en arrière et nous poser à nouveau la question de savoir ce qui, dans la dyspnée oxalique, intervient

pour exciter le centre respiratoire, nous possédons maintenant des données qui nous faisaient défaut au début.

Nous savons maintenant que l'acide carbonique, loin de s'accumuler dans l'économie, dans l'intoxication oxalique, doit s'y trouver en moins grande quantité, si l'on en juge d'après la diminution du quotient respiratoire. Est-on bien en droit, dès lors, de considérer la dyspnée oxalique comme causée par l'accumulation d'acide carbonique dans le sang? Ne faut-il pas plutôt supposer que, sous l'influence de la perturbation que l'acide oxalique détermine dans le chimisme organique et spécialement dans le chimisme musculaire, il se produit des substances qui jouissent de la propriété d'exciter les centres respiratoires?

Ou bien, si l'on répugne à admettre l'existence de ces substances hypothétiques, l'acide oxalique lui-même ne peut-il jouer le rôle que nous leur attribuons? Pour élucider complètement cette question, il eût fallu démontrer que le sang renferme réellement moins d'acide carbonique qu'il n'en renferme à l'état normal.

Malheureusement, les analyses que nous avons faites pour résoudre cette question sont toutes entachées d'erreur par la raison que 4 analyses au moins sont nécessaires pour permettre de se prononcer dans un cas donné et que l'animal auquel on a soustrait une quantité aussi considérable de sang ne peut plus être considéré comme un animal semblable, au point de vue de la quantité du sang, à ce qu'il était auparavant. Nous préférons donc faire abstraction de ces résultats.

Nous devons, d'ailleurs, ajouter que le sang veineux ne nous a pas paru plus rouge chez les animaux empoisonnés qu'à l'état normal. Une expérience fort simple et qui le démontre d'une façon saisissante consiste à recueillir, chez un animal empoisonné, du sang artériel dans une capsule de porcelaine et d'y laisser couler ensuite un peu de sang veineux. Celui-ci tranche en noir sur le fond rouge vermeil du sang artériel.

Comme nous l'avons vu, nous considérons l'acide oxalique comme empêchant les combustions respiratoires en immobilisant directement les tissus et spécialement le tissu musculaire.

Nous avons cru intéressant de comparer cette action à celle que l'acide cyanhydrique exerce également sur les tissus et qui a été étudiée dans les dernières années, par GEPPERT(1) et par CORIN et ANSIAUX(2). D'après

(1) Zeitschrift f. klin. Medicin. Bd. XV, p. 208 et 307.

(2) Bulletins de l'Académie royale de médec. de Belgique, 1893.

GEPPERT, les tissus périphériques eux-mêmes seraient, en quelque sorte, inhibés dans l'intoxication cyanhydrique et perdraient la faculté de réduire l'hémoglobine. CORIN et ANSIAUX, au contraire, pensent que, si les tissus périphériques sont incapables de dédoubler l'oxyhémoglobine, cela tient à l'irritation violente des centres bulbaires qui s'exerce sur eux par une voie d'ailleurs indéterminée. Si ces deux auteurs sont arrivés à cette conclusion, c'est bien plutôt par analogie, que par expérimentation directe. Ils ont comparé les phénomènes qui se déroulent dans l'intoxication cyanhydrique à ceux que l'on observe dans la ligature des 4 artères afférentes de la base du cerveau chez le lapin. (Expérience de KUSSMAUL et TENNER.)

Or, si leurs déductions sont exactes, il est probable que, si l'on parvient à supprimer les voies de conduction centrifuges de la moëlle allongée aux tissus périphériques, et si l'on entretient la respiration artificielle chez l'animal par le procédé dont nous avons parlé plus haut, la diminution des combustions respiratoires ne se produira pas.

Nous avons cru pouvoir réaliser la chose en curarisant préalablement l'animal, en lui pratiquant la respiration artificielle, et en dosant les gaz produits par la respiration.

Chien de 1500 grammes. On injecte, sous la peau, 2 centigr. de curare, puis l'on pratique la respiration artificielle.

De 4 h. 46′ à 4 h. 51′, l'animal consomme 165 c.c.
De 4 h. 51′ à 4 h. 56′, » » 60 c.c.
De 4 h. 56′ à 5 h. 01′, » » 75 c.c.
De 5 h. 01′ à 5 h. 06′, » » 70 c.c.
A 5 h. 06′, injection sous-cutanée de 8 centigr. d'acide cyanhydrique.
De 5 h. 06′ à 5 h. 11′, l'animal consomme 70 c.c.
De 5 h. 11′ à 5 h. 16′, » » 70 c.c.
De 5 h. 16′ à 5 h. 21′, » » 60 c.c.
De 5 h. 21′ à 5 h. 26′, » » 20 c.c.
De 5 h. 26′ à 5 h. 31′, » » 10 c.c.

Ces chiffres sont les chiffres bruts, sans correction.

L'acide carbonique n'a pu être dosé en raison d'un accident de lavage.

Tels quels, ces résultats démontrent cependant que l'hypothèse de CORIN et d'ANSIAUX n'est pas conforme à la réalité des faits, au moins en ce qui concerne le système musculaire. Quand on le sépare, au point de vue des nerfs moteurs, du bulbe, l'intoxication cyanhydrique se traduit par le même ralentissement des échanges gazeux respiratoires que ces auteurs et GEPPERT lui-même ont décrit.

L'acide cyanhydrique serait donc un poison des tissus périphériques

et spécialement du tissu musculaire au même titre que l'acide oxalique.

Nous ne voudrions pas, cependant, nier absolument que l'acide cyanhydrique soit un poison bulbaire, pour employer le terme que CORIN et ANSIAUX ont employé. Il nous manque, pour cela, trop de termes de comparaison, puisque nous n'avons étudié de l'acide cyanhydrique que les échanges respiratoires.

On pourrait, par exemple, à ceux qui voudraient identifier l'action des deux poisons, objecter cette symptomatologie tumultueuse, cette dyspnée extrême, ces convulsions, qui sont la règle dans l'empoisonnent par les cyanures, alors qu'elles sont l'exception pour l'acide oxalique. Nous n'avons malheureusement pas de cas de convulsions oxaliques enregistré graphiquement. Néanmoins, ce que nous pensons de leur pathogénie nous permet de croire qu'elles ressemblent très fort aux convulsions cyanhydriques. Ce que nous avons dit plus haut, nous autorise à penser que, si l'acide cyanhydrique détermine si facilement des convulsions et tout l'appareil symptomatique du choc bulbaire, il le doit à son extrême diffusibilité bien plus qu'à une action élective sur les centres de la moëlle allongée. L'empoisonnement cyanhydrique, si l'on s'en réfère aux diagrammes de CORIN et ANSIAUX, ressemble, à s'y méprendre à une asphyxie suraiguë. Supposez que l'acide oxalique puisse arriver dans les tissus aussi rapidement et en proportion aussi grande que l'acide cyanhydrique et il est probable que les phénomênes seront rigoureusement superposables dans les deux cas. Nous disons probable, encore une fois, parce qu'il manque à nos recherches l'appui d'une étude graphique des convulsions de l'intoxication par les oxalates. Mais nous pensons avoir dit assez sur leur origine probable pour que cette opinion ait plus que la valeur d'une simple hypothèse. C'est, ainsi que cela ressort des expériences de KOBERT et KÜSSNER, d'ailleurs toujours avec des doses très fortes d'oxalate, rapidement introduites dans l'économie, que l'on observe les convulsions.

Une autre similitude entre les deux empoisonnements serait, pour certains auteurs, constituée par la coloration rouge du sang sur le cadavre. CORIN et ANSIAUX ont démontré, avec d'autres auteurs, que cette coloration rouge, en ce qui concerne l'intoxication cyanhydrique, était due précisément à ce que les tissus, quelle que fût la cause de leur immobilisation, étaient devenus inaptes à enlever l'oxygène à l'oxyhémoglobine. Sur le cadavre, ils admettent, cependant, que le sang peut devenir rouge vermeil par combinaison de l'hémoglobine avec l'acide cyanhydrique (cyanméthémoglobine).

Nous avons vu plus haut que la coloration rouge du sang veineux n'a

jamais été constatée dans nos recherches, même quand elles portaient sur des animaux intoxiqués d'une façon suraiguë.

Nous avons, d'autre part, assisté à deux autopsies médico-légales faites pour des empoisonnements suicides par l'acide oxalique. Dans les deux cas, nous avons noté expressément la coloration noire du sang, non seulement du sang veineux, mais aussi du sang du ventricule gauche. Tout ce que nous relevons dans les protocoles de ces deux autopsies, qui puisse faire penser à une coloration rouge du sang, c'est le paragraphe suivant « 14° Le poumon droit dégagé de ses adhérences, est extrait du » thorax... A la coupe des trois lobes, mais moins du supérieur, s'échappe » une spume abondante, rouge carminée... » Mais il est évident qu'il s'agit là d'une apparence cadavérique assez banale, analogue à celle que LACASSAGNE a décrite sous le nom d'œdème carminé des poumons chez les noyés.

Sous ce rapport il y aurait donc une différence essentielle entre l'acide oxalique et l'acide cyanhydrique, celui-ci déterminant, sur le vivant, l'immobilisation de l'oxyhémoglobine, sur le cadavre sa transformation en cyanméthémoglobine, l'acide oxalique restant inactif dans l'un et l'autre cas.

VI. — Pathogénie des lésions anatomiques.

Lorsque nous avons commencé ces recherches, nous étions surtout préoccupés d'élucider la pathogénie des lésions anatomiques de l'empoisonnement par l'acide oxalique. Nous avions été frappés par ce fait que KOCH, opérant chez les animaux avec des solutions d'oxalate sodique, assez peu concentrées d'ailleurs, n'avait jamais observé de lésions bien accusées de la muqueuse gastrique.

Il est vrai que la plupart des empoisonnements suicides ou accidentels se font avec des concentrations bien plus grandes que celles que KOCH a utilisées (3 °/o au maximum) et que la substance employée est non de l'oxalate de sodium, mais du sel d'oseille (oxalate acide de potassium).

On pouvait donc se demander si la fréquence des lésions constatées dans les autopsies médico-légales ne tient pas à ce que, dans certains cas, les symptômes qui précèdent la mort sont plus tumultueux que dans d'autres, à ce que, par exemple, il peut se produire des convulsions qui amènent aussi facilement la production d'ecchymoses au niveau de la muqueuse stomacale qu'au niveau de la plèvre pulmonaire? On sait, en effet, et CORIN en a démontré expérimentalement le mécanisme, que les ecchymoses sous-pleurales se produisent facilement dans les états convulsifs en raison de la hausse de pression sanguine et des troubles respiratoires

qui les accompagnent. Cette dernière hypothèse, attribuant les formations ecchymotiques à un état convulsif ou asphyctique suraigu, a dû être abandonnée de prime abord, parce que nous avons constaté les ecchymoses gastriques aussi souvent dans les morts tranquilles paralytiques que dans les morts convulsives.

D'autre part, il n'y a pas, d'après nos expériences, de raison objective d'admettre que les lésions locales déterminées par des oxalates soient plus intenses que les lésions que déterminent les sels d'autres acides bibasiques ou ces acides eux-mêmes. Nos recherches ont porté à ce propos sur le tartrate acide de sodium, afin d'avoir un sel qui ressemble autant que possible au sel d'oseille. Chez un chien de 4 kilogr. auquel nous avions préalablement injecté sous la peau 5 centigr. de morphine, nous avons introduit dans l'estomac, 400 c.c. d'une solution à 10 °/₀ de tartrate acide de sodium.

Au bout de 20 minutes, nous asphyxions l'animal par occlusion de la trachée artère. L'autopsie est pratiquée le lendemain. On constate que la muqueuse de l'estomac est ramollie, épaissie, œdémateuse et présente une teinte noirâtre, plus foncée par petits foyers dans lesquels elle se teinte d'un peu de rouge. Ces lésions ressemblent, à s'y méprendre, à des lésions provoquées par l'acide oxalique. Nous ne constatons pas la coloration rosée du sang signalée par KOBERT (Lehrb. der Intoxikat., p. 222) et les extravasations nous paraissent plus abondantes dans l'estomac et dans la muqueuse gastrique, plus abondantes et plus étendues que KOBERT ne les décrit.

Cette expérience ayant été faite en tuant l'animal par asphyxie, on pourrait se demander si les lésions ecchymotiques ne tiennent pas précisément à la hausse de pression que nous signalions plus haut. Mais nous avons déjà répondu à cette objection en signalant des autopsies d'animaux, morts sans convulsions et présentant des lésions aussi profondes que les autres.

Il n'y a donc pas de raison d'admettre que l'acide oxalique jouisse de propriétés irritantes, locales, particulières que l'on ne retrouverait pas dans des corps voisins chimiquement de lui-même.

Il est à peine nécessaire d'insister sur un autre point, sur ce fait qu'une bonne partie des lésions grossières, constatées à l'autopsie, constituent des lésions cadavériques et dépendent de la présence d'un corps chimiquement actif dans une cavité tapissée d'une muqueuse déjà ecchymosée pendant la vie. Ainsi en est-il du ramollissement, de l'épaississement de la muqueuse, de la coloration noirâtre que l'on peut retrouver aussi bien au

niveau d'ecchymoses que des vaisseaux veineux gorgés de sang. Ainsi en est-il encore des perforations de la paroi gastrique qui, presque toujours, sont des phénomènes post mortem.

Sous ce rapport, il est nécessaire, si l'on veut avoir une idée nette des lésions créées pendant la vie, de pratiquer l'autopsie le plus rapidement possible.

Nous avons déjà, à plusieurs reprises, parlé de la théorie de RABUTEAU, qui admet que la toxicité de l'acide oxalique est due à la production, dans l'organisme, d'oxyde de carbone. Bien que, nous le répétons, nous n'ayons jamais été frappés par la coloration rouge du sang de nos animaux, nous avons, à plusieurs reprises, examiné le sang à ce point de vue. La recherche spectroscopique a toujours donné des résultats négatifs. Il en a été de même avec le procédé de HOPPE SEYLER (addition de lessive de soude) et avec celui de ZALESKI (addition d'un sel de cuivre). Nous pensons donc que cette hypothèse doit être définitivement abandonnée.

En ce qui concerne les dépôts d'oxalate de calcium que KOCH et d'autres sont parvenus à trouver dans les reins, sous forme de bandes blanchâtres, nous ne les avons constatés macroscopiquement qu'une seule fois. Dans les autres cas, il a fallu le secours du microscope, avec des coupes fraîches, d'ailleurs, pour que nous puissions déceler des cristaux d'oxalate.

Dans les urines les cristaux sont surtout abondants quelque temps après l'émission. Cette particularité tient, sans doute, au changement de réaction du milieu.

Conclusions.

L'acide oxalique et les oxalates sont des poisons musculaires. Ils dépriment l'activité du muscle, augmentent la durée de la contraction, diminuent l'intensité de cette dernière et prolongent la durée de la période latente.

Au même titre que ces corps agissent sur les muscles volontaires, ils agissent sur le muscle cardiaque et provoquent, par là même, un abaissement continu, progressif de la pression sanguine.

Ils portent aussi leur action sur le centre respiratoire qu'ils excitent fortement, soit qu'ils y arrivent comme tels, soit qu'ils provoquent la rétention ou la production, dans l'organisme, de substances qui exercent cette action irritante.

La mort, dans l'empoisonnement, peut survenir dès le début, au milieu de phénomènes convulsifs témoignant d'une irritation intense des centres

bulbaires. Ou bien elle se produit plus tard, sans convulsions, accompagnée de phénomènes parétiques dûs à l'action directe du poison sur les muscles de la vie volontaire, peut-être sur la paroi musculaire des vaisseaux et, en tous cas sur le myocarde.

L'acide oxalique et ses sels ralentissent considérablement les échanges nutritifs. Ce ralentissement se manifeste par une diminution dans la quantité des matériaux urinaires excrétés et, peut-être aussi dans certains cas, par l'apparition, dans l'urine, d'une substance réductrice, déviant à droite la lumière polarisée.

Le même ralentissement s'observe dans les échanges respiratoires. Il s'observe encore, alors même que l'on a curarisé l'animal, ce qui semble exclure une action s'exerçant par l'intermédiaire du système nerveux central.

En même temps que les échanges gazeux diminuent, le quotient respiratoire $\frac{CO_2}{O}$ diminue au point de tomber en dessous de 0,60. Ce chiffre indique que l'animal n'utilise plus, pour ses combustions, de matériaux hydrocarbonés (ceux des muscles, par exemple), mais qu'il vit aux dépens de sa réserve d'albumine.

L'acide cyanhydrique, en ce qui concerne son influence sur les échanges respiratoires, jouit de propriétés analogues à celles des oxalates. Il n'est pas possible d'admettre, avec CORIN et ANCIAUX, que l'acide cyanhydrique diminue la valeur des échanges gazeux par l'intermédiaire des centres bulbaires. Tout, jusqu'à présent, semble indiquer qu'il agit, comme les oxalates, sur les tissus périphériques.

L'acide oxalique ne détermine pas l'apparition dans le sang d'une substance qui soit l'oxyde de carbone.

En dehors de l'apparition de nombreux cristaux d'oxalate calcique dans l'urine, dans les reins et de la présence du poison dans les voies digestives, il n'y a pas de lésion qui soit réellement caractéristique de l'intoxication par l'acide oxalique.

Aus den pharmakologischen Instituten der Universitäten Breslau und Jena. Prof. Dr Filehne — Prof. Dr Kionka.

Ueber Mischnarkosen

von

Dr med. Martin KOCHMANN,
Assistent am pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Seitdem Simpson im Jahre 1847 das Chloroform als Inhalations-Anaesthetikum eingeführt hat, und seitdem zu diesem selben Zweck von Neuem den Aether verwendet wird, seit ebenso langer Zeit beinahe wird der Streit geführt, welches von beiden Mitteln den Vorzug verdiene.

Dem Chloroform wird vorgeworfen, dass es durch eminente Herabsetzung des Blutdruckes eine Schädigung der Circulation verursache, der Aether wird angeschulduigt, das er die sogenannten Spättode durch Pneumonie, Bronchitis, Lungenödem auf den Gewissen habe.

In neuerer Zeit haben ausserdem eine ganze Anzahl von Autoren — ich nenne ausser Nothnagel nur Ungar (1), Strassmann (2), Ostertag (3), Fränkel (4), Heymans und Debuck (5), Mertens (6), vor Allem Lengemann (7) — exakt nachgewiesen, dass das Chloroform in Herz, Nieren und

(1) Vierteljahrschrift für gerichtliche Medicin. 1887.

(2) Virchow's Archiv 1889, Bd. 115.

(3) Dasselbe 1889, Bd. 118.

(4) Dasselbe 1892, Bd. 127 und Bd. 129.

(5) Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, Bd. I. p. 19.

(6) Dasselbe, Bd. II, p. 127.

(7) Mitteilungen aus den Grenzgebieten, etc. Bd. 12.

besonders in der Leber schwere schädigende Einflüsse in Gestalt von fettiger Degeneration auszuüben im Stande sei.

Andererseits ist die Aethernarkose so unangenehm und die unerwünschten Nebenwirkungen, wie Speichelfluss, verstärkte Secretion der Schleimhäute des Respirationstractus für die Zeit des Krankenlagers nach der Operation so gefahrbringend, dass auch der Aether nichts weniger als das Ideal eines Inhalations-Anaesthetikums genannt werden kann. Die Todesfälle bei beiden verhalten sich *a*) bei Chloroform wie 1 zu 2075(1), *b*) bei Aether wie 1 zu 5112, wobei die Spättode nicht mitgerechnet sind. Rechnet man diese dazu, so ergiebt die Statistik mancher Autoren für Aether ungünstigere Resultate als für Chloroform. Die Wagschale des Sieges schwankt also bald zu Gunsten des einen bald zu Gunsten des andern, aber einen endgiltigen Erfolg vermochten beide nicht zu erringen.

Angesichts dieses Schaukelspiels wurde versucht, die Gefahren der Narkose auf Umwegen zu vermeiden. Anstatt des Chloroforms und Aethers wurden andere Mittel angewandt, die zu kurzen Narkosen zum Teil trefflich geeignet waren, bei länger dauernden aber gefährlicher waren und sind als die beiden erst genannten Anaesthetika. Ich erinnere hier nur an das Bromaethyl!

Oder man versuchte durch Mischen von Chloroform und Aether die schädigenden und unangenehmen Eigenschaften beider zu paralysiren.

Dem Zahnarzt WEIGER in Wien gebührt das Verdienst, die Mischnarkosen in die Praxis eingeführt zu haben!

Aber bald machte sich der Uebelstand bemerkbar, dass bei den Gemischen von Chloroform und Aether dieses schneller verdunste als jenes.

ELLIS war es, welcher darauf aufmerksam machte und durch eine Reihe schöner Versuche, die fast gar nicht beachtet wurden, einwandsfrei nachwiess, dass zuerst der Aether, dann das Chloroform verdunste, und dass bei der gewöhnlichen Art des Narkotisirens nur in beschränktem Sinne von einer Mischnarkose geredet werden könne. Er konstruirte infolgedessen einen Apparat für Mischnarkosen, der den erwähnten Uebelstand vermeiden sollte(2). Ihm aber ist es ebenso wie allen Erfindern ähnlicher Apparate in der Neuzeit ergangen; kaum einer von derartigen Apparaten konnte sich in der Praxis einbürgern.

Ist der Apparat brauchbar und genau in der Dosirung des verabreichten Narkosengemisches, so ist er zu umfangreich und so schwer zu handhaben,

(1) GURLT, Chirurgencongress, 1897.

(2) *On the safe abolition of pain by anaesthesia with mixed vapours*. London, 1886.

dass KIONKA(1) von seinem Apparat selbst sagt, er eigene sich nur für wissenschaftliche Zwecke und sei nur für Tierexperiment bestimmt.

Ist der Apparat handlich und leicht anwendbar, so arbeitet er wieder nicht exakt genug. Und doch hat die Mischnarkose grosse Vorteile vor der reinen Chloroform- und Aethernarkose. HONIGMANN darf das Verdienst für sich beanspruchen, durch seine Versuche besonders darauf aufmerksam gemacht zu haben. Er zeigte, dass, wenn man zu einer Narkose m % Chloroformgas der Luft beimischen müsse oder n % Aethergas, bei Mischnarkosen nicht m/2 % + n/2 % Gemisch nötig wären, sondern schon m/10 % Chloroformgas + n/17 % Aethergas im Stande sind, eine tiefe Narkose herbeizuführen.

Das sind natürlich ganz enorme Vortheile! Denn wenn man zu einer Narkose 10 mal weniger Chloroform und daneben noch ein geringer Quantum Aethèr braucht, das aber auch wieder 17 mal kleiner ist als bei einer reinen Aethernarkose, so nimmt in demselben Masse natürlicher Weise auch die Schädigung des Organismus, durch diese, Leben und Gesundheit des Körpers bedrohenden Substanzen ab.

HONIGMANN benutzte bei seinen Versuchen den KIONKA'schen Narkotisirungsapparat, der es ihm ermöglichte, für Kaninchen die kleinsten Gaben des Narkosengemisches zu eruiren, ebenso wie die letalen Dosen. Jene Gaben schwanken zwischen 0,11 V % Chloroform + 0,29 V % Aethergas und 0,8 V % Chloroform + 4,9 V % Aethergas.

Wenn man nun eine Narkose ausführen wollte, so brauchte man nur — was mit dem Narkotisirungsapparat in der That möglich ist — das Chloroform und den Aether in diesem angegebenen Verhältniss mischen. Doch ich habe schon erwähnt, dass sich der Apparat in der Praxis nicht anwenden lässt, dass man da vielmehr zu den üblichen und gebräuchlichen Narkotisirungsmethoden greifen muss. Wenn man sich an die Resultate der ELLIS'schen Untersuchungen (siehe oben) erinnert, so ist es ohne weiteres einleuchtend, dass man dadurch, dass der Narkotiseur alle 5 Minuten z. B. 15 c.c. eines Gemisches von Chloroform und Aether auf die Narkosenmaske giesst, eine Mischnarkose nicht erzielt werden kann. Dann tritt eben in den ersten Minuten eine ziemlich reine Aetherwirkung und dann eine reine Chloroformwirkung zu Tage.

Und SCHLEICH(2) verfällt in denselben Fehler bei der Anwendung seines Narkosengemisches mittels seiner Maske. Dieselbe ist eine Maske

(1) LANGENBECK's Archiv, Bd. 58, *Ueber Narkotisirungsapparate.*

(2) SCHLEICH : *Schmerzlose Operationen.* 4. Auflage, Berlin 1899.

von der üblichen Form, die mit Billrothbattist überzogen ist und Mund und Nase des Patienten fest umschliesst. Auf dieselbe ist ein graduirter Trichter aufgesetzt, in den das Narkosengemisch gegossen wird. Es muss nun in dem Trichter zuerst der Aether, dann der Petrolaether und schliesslich das Chloroform des SCHLEICH'schen Gemisches verdampfen, und zwar nach aussen hin an die umgebende Luft. Es ändert sich mithin von Minute zu Minute das im Trichter zurückbleibende Gemisch, welches tropfenweise in das Innere der Maske gelangt. Ganz im Anfang athmet der Patient wohl ein Gemisch von Chloroform, Aether und Petrolaether ein; aber mit der Zeit, wenn der Aether immer mehr nach aussen verdampft, wird das, was noch zur Einathmung kommt, immer reicher an Chloroform, sodass schliesslich eine ziemlich reine Chloroformnarkose das — gewiss nicht beabsichtigte — Resultat ist.

Von einer Mischnarkose, am wenigsten mit gleichbleibendem Dampfgemisch kann also in solschen Fällen auch nicht im Entferntesten die Rede sein.

HONIGMANN sagt über die Ausführung einer Mischnarkose auf Seite 43 seiner Arbeit (1) folgendes :

Erstens. Wenn die Gesammtmenge des Gemisches (aus Chloroform und Aether) in einem Recipienten verdunstet, — etwas ähnliches tritt bei schubweisem Aufgiessen auf die Maske und bei dem SCHLEICH'schen Verfahren ein, — und der Patient aus diesem den Dampf des ganzen Flüssigkeitsgemenges einathmet, so wird der Verlauf der ganzen Narkose 3 Phasen unterscheiden lassen. Im Anfang (*a*) wird (grösstenteils) Aether und sehr wenig Chloroform verdampfen, dan wird ein Stadium (*b*) kommen, wo Chloroform und Aether annähernd gleichmässig zur Verwendung gelangen und am Ende der Narkose (*c*) wird reines Chloroform allein übergehen.

Zweitens. Bei tropfenweiser Verdunstung des Gemisches wird die im ersten Fall geschilderte, aus drei Phasen bestehende Periode sich so oft wiederholen, als ein Tropfen auf die Maske fällt, vorausgesetzt, dass erst dann ein neuer Tropfen auffällt, wenn der vorige verdampft ist, und dass die Dämpfe jedes Tropfens auch in die Einathmungsluft des Patienten gleichmässig gelangen. Dann wird die Narkose während ihres ganzen Verlaufes einen gleichmässigen Charakter behalten, indem fortwährend und rasch hintereinander die einzelnen Verdunstungsphasen abwechseln und daher die Einathmungsluft in jedem Zeitabschnitt, welcher der

(1) Archiv für klinische Chirurgie, Heft 58.

Verdunstung eines Tropfens entspricht, zugleich mit Aether und mit Chloroformdampf sich mischen kann.

Nach dieser durch Experimente gestützten Ansicht HONIGMANN's kann bei Mischnarkosen nur die Tropfenmethode in Frage kommen, abgesehen davon, dass sich dieselbe auch aus anderen Gründen empfiehlt, aus Gründen der Vermeidung von üblen Zufällen, besonders im Anfang der Narkose, worauf KIONKA zuerst hingewiesen hat(1).

Indessen haften auch der Tropfenmethode, besonders wenn Gemische von Chloroform, Aether und Alkohol zur Verwendung gelangen, grosse Mängel an.

Dass man den Gehalt der Inspirationsluft an gasformigem Narkoticum nicht zu bestimmen in der Hand hat, mit anderen Worten nicht zahlenmässig dosiren kann, ist ein Uebelstand, welcher bei der reinen Chloroform- oder Aethernarkose ebenso ins Gewicht fällt wie bei der Mischnarkose. Doch bei letzterer tritt noch ein anderer hinzu. Der Weg nämlich von der Tropfflasche bis zur Narkosenmaske oder gar bis zur Einathmung ist ein weiter und wie weit dabei in der Zusammensetzung des Narkosengemisches Veränderungen vor sich gehen, entzieht sich vollkommen unserer Kenntniss. Zunächst geht auf diesem Wege von den leichtverdunstenden Stoffen, wie es Aether, Chloroform, Alkohol und Petrolaether sind, eine verhältnissmässig grosse Menge in die umgebende Luft gasförmig über. Bei jeder Narkose kann man sich ja durch den Geruch schon von dieser Thatsache überzeugen.

Und wie ELLIS (s. oben) zahlenmässig gezeigt hat, tritt durch das schnellere Verdunsten des Aethers eine relative Verarmung des zur Einathmung gelangenden Dampfgemisches an Aether ein.

Wenn wir nun in unserer Tropfflasche ein Aether-Chloroformgemisch im Verhältniss von 3 zu 1 hatten, so gelangt zur Einathmung ein an Aether viel ärmeres Narkosengemisch, das Aether und Chloroform im Verhältniss von 1,9 zu 1,0 enthält.

Hier nun, bei der Beantwortung der Frage, wie gross und wie beschaffen die Veränderungen quantitativer Natur seien, welche die Narkotica und deren Gemische erfahren, bevor sie zur Einatmung gelangen, hier setzen unsere Untersuchungen ein.

Die Anregung zu denselben verdanke ich meinem jetzigen Chef, Herrn Professor Dr. KIONKA.

Der Gang der Untersuchungen war folgender :

(1) Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 50.

Wir mussten uns zunächst bemühen, ähnliche Verhältnisse bei unseren Experimenten herzustellen wie bei der wirklichen Narkose; d. h. wir mussten ein Narkotikum, beziehungsweise ein Narkosengemisch, das uns seiner Menge und Zusammensetzung nach, bekannt ist, gieichmässig « vertropfen », dann aber, anstatt auf einer Maske verdunsten zu lassen, mit einem Trichter in einem Gefäss sammeln und verhüten, dass nunmehr eine weitere Verdunstung eintreten könne.

Es war auch absolut nötig, um einen Massstab für die Veränderungen in die Hand zu bekommen, für alle Versuche gleiche Bedingungen zu schaffen. Es musste zunächst darauf geachtet werden, dass die Zusammensetzung des zur Untersuchung gelangenden Gemisches sich immer gleich bleibe; zweitens war es ein Erforderniss, dass der Raum, den der Tropfen zu durcheilen hatte, immer derselbe blieb; drittens dass die Temperatur der ursprünglichen Flüssigkeit und des Raumes, durch den die Tropfen fielen, eine constante Temperatur aufwiesen. An vierter Stelle war es notwendig, in diesem Raume eine gleichmässige Wasserdampfsättigung zu haben, ist es doch für die *Schnelligkeit* der Verdunstung von Flüssigkeiten von der grössten Bedeutung, ob sich in den Raum schon andere Gase befinden oder nicht, wenn es auch für die *Quantität,* die Grosse der Verdunstung, irrelevant ist. Und schliesslich, fünftens mussten wir unser Augenmerk darauf richten, dass von der gesammelten Flüssigkeit nach dem Tropfen nichts mehr verdunste.

Dass Gleichbleiben der Zusammensetzung des ursprünglichen zur « Tropfung » gelangenden Gemisches erreichten wir durch eine umfangreiche Eiskühlung, die, wie wir uns durch vergleichende Untersuchungen immer überzeugten, eine Aenderung in der Quantität und Zusammensetzung des Gemisches vor der Tropfung nicht zu Stande kommen liess.

Der Raum, durch den die Tropfen fielen, war immer der gleiche, er hatte eine Höhe von 25 centim. und war das Innere eines Thermostaten, in dem eine konstante Temperatur von 26°C herrschte. Dadurch und durch die Eiskühlung des ursprünglichen Gemisches, durch welche letzteres immer eine Temperatur von höchstens 2°C. hatte, wurden wir auch der vierten Forderung gerecht. Die Wasserdampfsättigung war ebenfalls immer die gleiche; denn die Luft im Jnneren des Thermostaten wurde durch Aufstellen einer Schale mit Wasserdampf gesättigt erhalten. Und das der gesammelten Flüssigkeit nach dem Tropfen keine messbaren Mengen — bei der gewählten Anordnung — zur Verdunstung kamen, davon konnten wir uns in jeder Phase des Versuchs überzeugen, indem wir die Mengen

in dem Messgefäss, in welchem die abgetropfte Flüssigkeit aufgefangen wurde, durch die Fenster des Thermostaten ablesen konnten. Ausserdem überzeugten wir uns aber, noch auf andere Weise, dass aus dem Messgefäss nichts verdunste. Jeder Versuch dauerte 30 Min. und wenn wir so lange Zeit ein Messgefäss mit einer bestimmten Menge eines bekannten Gemisches in den Thermostaten setzten, wobei die verdunstende Oberfläche ebenso beschränkt wurde wie beim Versuch, (Trichteraufsatz), so fanden wir, dass keine messbare Veränderung in Menge und Zusammensetzung des Gemisches vor sich gegangen war.

Um es möglich zu machen, in der Zeiteinheit eine gleiche Menge des Narkotikums zur Vertropfung gelangen zu lassen, wurde der KIONKA'sche Narkotisirungsapparat(1) für unsere Zwecke hergerichtet.

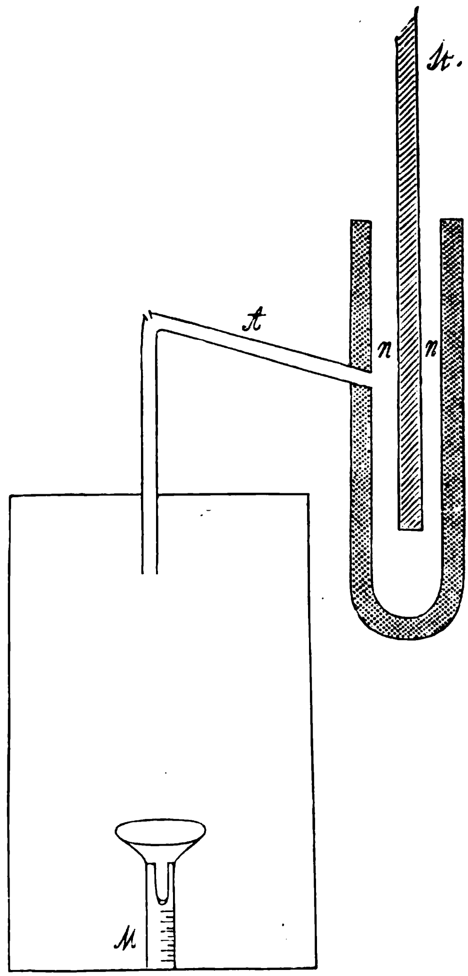
Die Anordnung unserer Versuche im Einzelnen war also diese :

Ein gleichmässig laufender Electromotor senkt durch Rollenübertragung einen Stab (St) von 4 millim. Durchmesser langsam und gleichmässig in ein Gefäss (G). Aus diesem Gefäss von Cylinderform führt ein seitliches Ausflussrohr (A) heraus. Es ist selbstverständlich, dass durch den gleichmässig sich senkenden Stab (St) die Flüssigkeit (Narkotikum N) im Gefäss (G) durch das Rohr (A) gleichmässig herausgedrückt wird. Das Gefäss ist mit einer Eiskühlung umgeben, die eine Verdunstung des Narkotikums an der Oberfläche verhindert. Das Rohr (A) ist 72 centim. von G entfernt winklig geknickt und führt durch die Decke eines Thermostaten in das Innere desselben hinein. Hier herrscht eine gleichmässige Temperatur von 26° C. und die Luft ist durch Aufstellen einer Wasserschale mit Wasserdampf gesättigt. An der convexen Seite des Knies von A ist eine kleine Oeffnung angebracht, um eine Heberwirkung unmöglich zu machen, sobald die Flüssigkeit sich bis dahin vorgeschoben hat. Eine Verdunstung des Narkotikums fand an der Oeffnung nicht statt, denn weder durch den Geruch noch durch ein brennendes Streichholz konnten selbst die leichtentflammbaren Aethergase nachgewiesen werden.

Die in dem Thermostaten aus der Oeffnung von A herabfallenden Tropfen wurden am Boden desselben in einem Messgefäss gesammelt. Sie fielen aber nicht direkt in das Messgefäss, sondern auf einen Trichter auf, und zwar 6 centim. von dessen Abflussrohr entfernt. Der Radius des Trichters betrug 20 centim. Ein Verspritzen von Flüssigkeit war wegen des grossen Umfangs desselben nicht möglich. Die Entfernung des Abflussrohrs (A) von dem Trichter betrug 25 centim. Die Geschwindigkeit

(1) *Zur Theorie der Narkose*, Dieses Archiv, 7. Bd.

des Apparates wurde so geregelt, dass in 30 Min. 33,5 c.c. des Narkotikums zum Abtropfen gelangten. (Siehe Skizze des Apparates.)



Zuerst liessen wir nur Chloroform, Aether, Alkohol und Petroläther, jedes für sich allein zum Vertropfen gelangen. Dabei zeigte sich, dass :

Von 33,5 c.c. Chloroform 24,5 c.c., mithin ein Verlust von 26,8 %,
Von 33,5 c.c. Aether 14,0 c.c., mithin ein Verlust von 58,2 %,
Von 33,5 c.c. Alkohol 29,0 c.c., mithin ein Verlust von 13,4 %,
Von 33,5 c.c. Petroläther 21,0 c.c., mithin ein Verlust von 37,3 %,
übriggeblieben waren.

TABELLE *A*.

NAME	Zusammensetzung vor dem Tropfen: IN C.C. Alkohol	Aether	Chloroform	IN TEILEN Alk.	Aeth.	Chlor.	IN PROCENTEN % Alkohol	Aether	Chloroform	SP. GEWICHT ursprüngl.	verändert	Es restiren c.c.	Zusammensetzung nach dem Tropfen: IN C.C. Alkohol	Aether	Chloroform	IN PROCENTEN % Alkohol	Aether	Chloroform
1. Weigersche Mischung		30,15	3,35		9	1		90	10	0,789	0,840	17,5		14,83	2,67		84,75	15,25
2. Wiener Mischung		25,13	8,37		3	1		75	25	0,916	0,985	21,5		13,911	7,089		66,25	33,75
3. Mischung I } der Chloroform Comités		26,8	6,70		4	1		80	20	0,875	0,943	19,0		13,55	5,44		71,35	28,65
4. Mischung II } der Chloroform Comités		22,4	11,2		2	1		66 2/3	33 1/3	0,998	1,050	21,0		11,17	8,828		52,97	47,03
5. Mischung Helferich Katholicky		11,2	22,4		1	2		33 1/3	66 2/3	1,243	1,260	25,5		7,97	17,51		31,27	68,73
6. Französische Mischung	6,7		26,8	1		4	20		80	1,368	1,355	30,5	6,68		23,02	21,90		78,10
7. Alkohol Aether 1 : 1	16,75	16,75		1	1		50	50		0,770	0,785	23,0	15,73	7,25		68,48	31,52	
8. Alkohol Aether 1 : 4	6,70	26,80		1	4		20	80		0,692	0,685	20,0	6,0	14,0		30,00	70,00	
9. Alkohol Chloroform 1 : 1	16,75		16,75	1		1	50		50	1,162	1,150	31,3	16,29		15,21	51,71		48,29
10. Alkohol Chloroform 1 : 4	6,70		26,80	1		4	20		80	1,368	1,355	30,5	6,68		23,82	21,90		78,10
11. Petrolaether Aether 1 : 1	Petr. äth. 16,75	16,75		Petr. 1	1		Petr. äth. 50	50		0,692	0,685	19,0	Petr. äth. 12,1	6,9		Petr. äth. 63,69	36,31	
12. Petrolaether Aether 1 : 4	6,70	26,80		1	4		20	80		0,709	0,705	17,0	4,64	12,36		27,29	72,71	
13. Petrolaether Chloroform 1 : 1	16,75		16,75	1		1	50		50	1,085	1,125	23,0	10,41		12,59	45,26		54,74
14. Petrolaether Chloroform 1 : 4	6,70		26,80	1		4	20		80	1,337	1,355	25,5	4,56		20,94	17,88		82,12

Die Siedepunkte der genannten Substanzen verhielten sich :

Chloroform 66°C.
Aether 37°C.
Alkohol 78,5°C.
Petrolaether 60—65°C.

Zu unseren Versuchen gebrauchten wir das E. H. Chloroform mit einem spez. Gewicht von 1,5, der Aether der aus der Apotheke bezogen wurde, hatte ein spez. Gewicht von 0,72, der Alkohol von 0,82, der Petrolaether von 0,615.

Alsdann gingen wir dazu über, diese Substanzen in den mannigfachsten Mischungen — immer je 2 miteinander combinirt — zum Gegenstand unserer Untersuchungen zu machen. Zum Teil verwandten wir willkürliche Combinationen, zum Teil schon früher zu Narkosen angewandte und bekannte Gemische, wie die Wiener Mischung,

Die Mischungen des Chloroform Comités,

Die Mischung von Helferich-Katholicky,

Die französische Mischung.

Und es zeigte sich, dass die Zusammensetzung vor und nach dem Tropfen eine ganz verschiedene war, dass sie sich — was schon oben erwähnt ist — immer zu Ungunsten der leichter verdunstenden Substanzen änderte. Die Berechnung der quantitativen Zusammensetzung des im Messglase restirenden Narkosenengemisches war möglich einerseits aus der Menge derselben, andererseits fand sie einen Ausdruck im Verhalten des spez. Gewichts (1).

Die Berechnung gestaltete sich folgendermassen :

Nehmen wir an, dass in den 23,0 c.c. zurückbleibenden Gemisches von Alkohol und Aether vom spec. Gew. 0,785, x c.c. Alkohol sind, so ergiebt sich

23 c.c. wiegen 0,785.23,0 gr.
x c.c. Alkohol wiegen x 0,82 gr.

mithin die Gleichung

$$0,82\,x + 0,72\,(23,0 - x) = 785.23,0$$

(1) Ich bin mir wohl bewusst, dass dabei ein kleiner Fehler insofern obwaltet, als durch Mischen von z. B. 50 c.c. Aether nicht — wie wir in unseren Berechnungen angenommen haben — 100 c.c. Gemisch entstehen, sondern nur 99,2 c.c. Dies Minus kommt aber bei unseren geringen Mengen (33,5 c.c.) nicht in Betracht. Dagegen beträgt das spec. Gewicht einer Mischung nach meinen diesbezüglichen Versuchen soviel, wie man nach den Mengen der gemischten Substanzen im arithmetischen Mittel erwarten durfte.

woraus sich x, die Menge des Alkohols mit leichter Mühe berechnen lässt.

Auf diese Weise kommen wir zu Resultaten, die in der Tabelle **A** enthalten sind.

Wir sehen also aus dieser Tabelle wie die Zusammensetzung der Narkosengemische sich ändert, während sie den Weg von der Tropfflasche bis zum Messglase zurücklegen. Die Gemische sind durchgehends nach dem Tropfen prozentualiter ärmer an der leichter verdunstenden Substanz als die ursprünglichen es waren. Dann muss aber auch auf eine eigentümliche Erscheinung hingewiesen werden, die dabei zu Tage trat. Nach den Ergebnissen der Versuche, bei welchen wir Chloroform u. s. w. *allein* tropfen liessen, mussten wir ganz andere Zahlen bei den Gemischen nach dem Tropfen erwarten. Es zeigte sich jedoch, dass zum grossen Teil viel weniger von dem *Narkosengemisch* an der Luft verdampft, als man nach den Versuchen mit den einzelnen Substanzen anzunehmen berechtigt war.

Vergleichen wir einmal einige thatsächlich gefundenen Resultate mit den zu erwartenden und berechneten Zahlen.

TABELLE *B*.

Name	Es restiren	Es waren zu erwarten
1. Alkohol Aether 1 : 1 . . .	23,0 c.c.	21,5 c.c.
2. Alkohol Aether 1 : 4 . . .	20,0 c.c.	17,0 c.c.
3. Alkohol Chloroform 1 : 1 . .	31,5 c.c.	26,75 c.c.
4. Alkohol Chloroform 1 : 4 . .	30,5 c.c.	25,4 c.c.
5. Petrolaether Aether 1 : 1 . .	19,0 c.c.	17,5 c.c.
6. Petrolaether Aether 1 : 4 . .	17,0 c.c.	15,4 c.c.
7. Petrolaether Chloroform 1 : 1.	23,0 c.c.	22,75 c.c.
8. Petrolaether Chloroform 1 : 4.	25,0 c.c.	23,8 c.c.

Die Differenzen sind also zum Teil ganz erhebliche und es fällt dabei auf, dass vorzüglich, wenn Alkohol im Gemisch ist, die Verdunstung an der Luft eine besonders geringe ist.

Vielleicht ist dies Phänomen so zu erklären, dass sich um jeden Tropfen gewissermassen eine Gashülle der im Gemisch enthaltenen Substanzen gebildet hat, welche die Verdunstung verhindert, indem sie den Tropfen von der atmosphärischen Luft abschliesst. Bei dem am schwersten (von den 4 Substanzen) verdunstenden Alkohol ist die Gashülle besonders dicht und undurchdringlich.

Nachdem diese Versuche beendigt waren, befasste ich mich mit den Narkosengemischen, die aus *drei* Componenten zusammengesetzt sind, und zwar wurden Narkosengemische gewählt, die früher oder noch jetzt in der Praxis Verwendung finden. Es sind dies

1) Die Billrotschen Mischung,

2) Die englische Mischung,

3) Die sog. ACE Mischung,

4) Die mittlere SCHLEICH'sche Mischung.

Die Anordnung der Versuche war dieselbe wie früher und wir konnten nach Beendigung eines jeden Versuches die Menge des im Messglase restirenden Narkosengemisches und das spec. Gewicht mit leichter Mühe feststellen.

Um aber die thatsächliche, nunmehr gegen früher veränderte quantitative Zusammensetzung ausfindig zu machen, bedurfte es — arithmetisch ausgedrückt — noch einer zweiten Gleichung. Es wäre ja möglich gewesen, den Chlorgehalt und damit die Menge des Chloroforms quantitativ analytisch zu bestimmen; jedoch unsere diesbezüglichen Versuche scheiterten zunächst an der ausserordentlichen Schwierigkeit, gänzlich chlorfreie Reagentien zu bekommen. Ausserdem liess sich das gesteckte Ziel auf einem anderen, weniger mühevollen, Wege erreichen, der jedoch ebenfalls hinreichend genaue Resultate ergab. Diese andere Methode beruhte auf folgendem Gedanken.

Chloroform, Aether und Alkohol sowie Petroläther sind ja die gewöhnlichsten Lösungsmittel. Wenn es nun eine Substanz gab, die sich in den genannten Flüssigkeiten verschiedenartig löste, besonders verschiedenartig in Alkohol und Aether, die in ihrem spec. Gewicht einander nahe stehen, so konnte es möglich sein, nunmehr die quantitative Zusammensetzung der restirenden Gemische zu berechnen. Eine solche Substanz war das Antipyrin, das uns Dank der Liebenswürdigkeit der Höchster Farbwerke in ausreichender Menge zur Verfügung stand.

Die zunächst liegende Aufgabe war es nun, die Löslichkeit des Antipyrins in den genannten Substanzen fest zu stellen. Das Verfahren, das wir einschlugen, war schlieslich folgendes.

In kleinen cylindrischen Gläschen von 2,5 centim. Durchmesser und 7 centim. Höhe wurden zunächst conzentrirte Lösungen des Antipyrins in Chloroform, Aether, Alkohol und Petroläther hergestellt. Davon wurden 2 c.c. mittels einer Pipette entnommen und damit Petrische Schalen beschickt, welche vorher mit Alkohol und Aether gereinigt, 24 Stunden lang bei 64°C. im Wärmeschrank getrocknet und dann

gewogen worden waren (1). Alsdann wurden sie wiederum in den Wärmeschrank gestellt, diesmal aber auf drei mal 24 Stunden. Nach Ablauf dieser Zeit wurden sie in einem Gefäss, welches mit einem lose aufsitzenden Deckel versehen war, um den Zutritt von Wasserdämpfen zu vermeiden, im Wasserbade eine Stunde lang erhitzt. Dadurch wurden auch die letzten Spuren des Lösungsmittels vertrieben. In unseren ersten Versuchen hatten wir die letzte Erhitzung nicht vorgenommen und wir fanden beim Zerreiben des Antipyrins immer einen schwachen Geruch von Chloroform oder Aether u. s. w., der aber nicht mehr zu konstatiren war, nachdem wir die einstündige Erhitzung auf nahezu 100°C. vornahmen. Auch chemisch war Chlor in dem (in Chloroform gelösten) Antipyrin nicht mehr nachweisbar. Aus der Differenz zwischen leerer und beschickter Schale konnte man ohne weiteres die Menge des in den verschiedenen Narkoticis gelösten Antipyrins bestimmen und dadurch also auch die Lösungsfähigkeit derselben für Antipyrin berechnen. Dass dieses selbst, wie wir feststellen konnten, sich durch die Lösung ebenso wenig wie durch den allerdings komplizirten Prozess der Verdampfung des Lösungsmittels, in seinen physikalischen oder chemischen Eigenschaften, geändert hatte, war eigentlich von vornherein anzunehmen.

Drei verschiedene Bestimmungen mit je einer Controllbestimmung führten wir mit jeder Substanz aus. Das Resultat desselben war : Antipyrin löst sich in Chloroform zu 53,77 %, in Alkohol zu 52,18 %, in Aether zu 0,89 %, in Petrolaether zu 18,15 %.

Dann bestimmten wir die Löslichkeit des Antipyrins in willkürlich gewählten Combinationen der eben genannten narkotischen Substanzen, zu zweien oder zu dreien mit einander gemischt. Die Art der Methodik war ungefähr dieselbe, wie bei den ersten Versuchen. Die kleinen Gläschen wurden zur Hälfte mit Antipyrin angefüllt, dann mit einem durchlochten Korken verschlossen. Durch diesen wurden aus 50 c.c. Büretten, in welchen sich die Lösungsmittel einzeln befanden, diese in das Glas eingefüllt, in bestimmten Verhältnisse mit einander gemischt; die Durchbohrung des Korkens wurde nun mit einem kleineren Korken sofort verschlossen und über das Ganze eine fest anliegende Gummikappe gezogen. Dies war notwendig, um eine Verdunstung der Lösungsmittel zu verhindern, und eine solche fand in der That nicht statt, wie wir uns

(1) Uhrschälchen konnten wir nicht anwenden, da die Lösungen gewissermassen über den Rand derselben « kletterten » und dadurch ungenaue Resultate hervorgerufen wurden.

durch genaue Wägungen der kleinen Gefässe in toto überzeugten. Die Gläschen blieben 3 Tage lang stehen und wurden mehrmals am Tage geschüttelt. Dann wurden wiederum wie früher 2 c.c. in eine Petrische Schale gefüllt und diese derselben Prozedur unterworfen, die wir schon oben geschildert haben. Dabei ergab sich, dass das Antipyrin in den Mischungen sich in einem bestimmten Verhältniss löst. Wir hatten z. B. gesehen, dass die Löslichkeit des Antipyrins im Chloroform 53,77 % betrage, im Aether 0,89 % infolgedessen musste die Löslichkeit des Antipyrins in einem Gemisch von Chloroform und Aether im Verhältniss von 1 : 2 18,51 % sein. (In einem Teil Chloroform zu 53,77 %, in zwei Teilen Aether zu 1,78 %, mithin in einem Teil Gemisch zu 55,55 : 3 — 18,51 %).

Wir fanden nun, dass die Löslichkeit in einem derartigen Gemisch thatsächlich 18,37 % betrage. Die Differenz zwischen den gefundenen und berechneten Zahlen ist also eine verschwindend kleine, sie beträgt nämlich nur 0,14 %. Und das liegt wohl innerhalb der Fehlergrenzen, die durch den komplizirten Prozess der Lösung des Antipyrins und der Verdampfung seines Lösungsmittels verschuldet werden. Doch waren die Differenzen in unseren sämmtlichen diesbezüglichen Versuchen, ungefähr 20 an der Zahl, nie höher als ein Zehntel. Nunmehr kehrten wir wieder zu unserer ursprünglichen Aufgabe zurück, nämlich zu untersuchen, wie gross die quantitativen Veränderungen in der Zusammensetzung der aus *drei* Componenten bestehenden Narkosengemische seien.

Oben ist schon erwähnt, dass die Versuchsordnung dieselbe war wie früher. Die Differenzen zwischen den Mengen und dem spec. Gewichte vor und nach dem Tropfen veranschaulicht folgende Tabelle.

TABELLE *C*.

NAME DER MISCHUNG	GESAMMTMENGE DER MISCHUNG		SPECIFISCHE GEWICHT DER MISCHUNG	
	vor dem Tropfen	nach dem Tropfen	vor dem Tropfen	nach dem Tropfen
1. Billrothschen Mischung .	33,5 c.c.	28,5 c.c.	1,211	1,200
2. Englische Mischung . .	33,5 c.c.	28,75 c.c.	1,137	1,128
3. ACE Mischung . . .	33,5 c.c.	23,5 c.c.	0,998	1,038
4. Schleich'sche Mischung .	33,5 c.c.	20,0 c.c.	0,880	0,995

Um nun die quantitative Zusammensetzung der im Messglase restirenden Narkosengemische fest zu stellen, bestimmten wir ihre Antipyrinlösungsfähigkeit. Dieselbe betrug in den zurückbleibenden Gemischen.

1. Für den Rest der Billrotschen Mischung 43,43 %.
2. Für den der engl. Mischung 40,94 %.

3. Für den der ACE Mischung 32,41 %.

4. Der Schleich'schen Mischung 19,37 %.

Jetzt kamen wir durch eine (allerdings schwierige und komplizirte) Wahrscheinlichkeitsrechnung zu dem beabsichtigten Resultat.

An der Hand der ACE Mischung wollen wir diese Rechnung erläutern. Es hatte (s. obige Tabellen) sich ergeben, dass die sog. ACE Mischung, welche aus Alkohol, Chloroform und Aether im Verhältniss von 1 : 2 : 3 besteht, durch das Tropfen folgende Veränderung erfahren hatte.

Von 33,5 c.c. Gemisch (5,6 c.c. Alkohol — 11,2 c.c. Chloroform — 16,7 c.c. Aether) sind 23,5 c.c. übrig geblieben, das spec. Gewicht, das vor dem Tropfen 0,995 betragen hatte, ist nach demselben auf 1,035 gestiegen. Nun können wir annehmen, Fall *a*) — was höchst unwahrscheinlich — dass überhaupt keine Alkohol beim Tropfen verdunstet wäre, dass also in den 23,5 c.c. restirenden Gemisches die ursprünglichen 5,6 c.c. Alkohol noch vorhanden sind.

Dann ergiebt sich: 23,5 c.c. Gemisch wiegen 23,5. 1,035 = 24,3225 gr. Ziehen wir davon den nicht verdunsteten Alkohol ab : 5,6 c.c. Alkohol wiegen 4,592 gr. so blieben 17,9 c.c. Flüssigkeit übrig, die, nur aus Chloroform und Aether bestehend, 19,7305 gr. wiegt.

Bezeichnen wir die Menge des Chloroforms wiederum mit x (s. oben) so ergiebt sich die einfache Gleichung :

$1{,}505\,x + 0{,}72\,(17{,}9 - x) = 19{,}7305$

x die Menge des Chloroforms =

8,715 c.c. Demzufolge würden in 23,5 c.c. restirenden Gemisches

5,600 c.c. Alkohol

8,715 c.c. Chloroform und 9,185 c.c. Aether vorhanden sein.

Oder wir können annehmen (Fall *b*) dass nicht 5,6 c.c. Alkohol in dem restirenden Gemische von 23,5 c.c. geblieben sind, sondern nur 5,5 c.c. mit anderen Worten das 0,1 c.c. Alkohol verdunstet ist; dann können wir uns ebenso wie vorher die Mengen des Chloroforms und Aethers berechnen, immer unter der Voraussetzung, dass das spec. Gewicht des restirenden Gemisches 1,035 betrage. Und es würde sich dann ergeben,

5,5 c.c. Alkohol,

8,728 c.c. Chloroform,

9,272 c.c. Aether.

Weiterhin können wir annehmen, dass in den restirenden 23,5 c.c. nur 5,4, dann 5,3, dann 5,2 c.c. Alkohol vorhanden seien u. s. f., bis wir zu dem andern Grenzfalle kommen, nämlich dass der gesammte Alkohol

verdunstet wäre, und das Gemisch nur aus Chloroform und Aether bestände.

Wenn wir nun die Resultate der einzelnen Annahmen aufzeichnen, so ergiebt sich folgende Reihe.

TABELLE *D*.

	Alkohol	Chloroform	Aether	Antipyrinlöslichkeit
a	5,6	8,715	9,188	32,68 %
b	5.5	8,728	9.271	32,61 %
c	5,4	8,741	9,359	32,54 %
d	5,3	8,754	9,446	32,47 %
e	5,2	8,767	9,533	32.41 %
f	5,1	8,780	9,620	32,33 %
g	5,0	8,793	9,707	32,26 %
h	4,9	8,806	9,704	32,19 %

Berechnen wir uns nun auch das Lösungsvermögen dieser angenommenen Gemische für Antipyrin — was nach oben Gesagtem, wonach das Lösungsvermögen der Gemische ausgedrückt in % das arithmetische Mittel darstellt zwischen dem Lösungsvermögen der einzelnen Substanzen, erlaubt ist, — so ergeben sich die Zahlen, welche in der obigen Tabelle beigefügt sind.

Die wirklich gefundene Antipyrinlöslichkeit in den 23,5 c.c. restirenden Narkosengemisches beträgt in unserem Falle 32,41 %. Es muss also das angenommene Gemisch (Fall *e*), s. obige Tabelle, das ein Antipyrinlösungsvermögen von 32,40 % aufweist, nach unserer Berechnung mit dem unsrigen in seiner Zusammensetzung übereinstimmen. Dasselbe besteht also aus :

5,2 c.c. Alkohol,
8,767 c.c. Chloroform,
9,533 c.c. Aether.

So ist es auch ohne chemische Analyse möglich, die Berechnung anzustellen. Dass dabei kleine Differenzen und Ungenauigkeiten in der Berechnung vorhanden sind, ist entschuldbar. Die Fehler würden bei jeder chemischen Analyse nicht geringer sein.

In derselben Weise sind wir bei den anderen Narkosengemischen vorgegangen, dabei sind wir zu Resultaten gekommen, die in folgender Tabelle *E* niedergelegt sind.

Auch hier geht mit evidenter Sicherheit die Thatsache hervor, dass — was auch bei unsern erstern Versuchen mit Narkosengemischen von

zwei Componenten bemerkt worden war — eine quantitative Veränderung in der Zusammensetzung der Narkosengemische, welche aus 3 Narkoticis bestehen, Platz gegriffen hat. Und zwar ist die Veränderung auch hier

TABELLE *E*.

Zusammensetzung vor dem Tropfen.

	IN C.C.				IN PROZENTEN				IN TEILEN			
	Petrol-aether	Alkohol	Chloroform	Aether	Petrol-aether	Alkohol	Chloroform	Aether	Petrol-aether	Alkohol	Chloroform	Aether
1. **Billroth'sche Mischung**		6,7	20,1	6,7		20	60	20		1	3	1
2. **Englische Mischung** .		8,375	16,75	8,375		25	50	25		1	2	1
3. **ACE Mischung** . . .		5,6	11,2	16,7		17	33	50		1	2	3
4. **Schleich'sche Mischung**	1,341		7,07	23,89	7,14		21,43	71,42	1/3		1	3 1/3

Zusammensetzung nach dem Tropfen.

	IN C.C.				IN PROZENTEN			
	Petrol-aether	Alkohol	Chloroform	Aether	Petrol-aether	Alkohol	Chloroform	Aether
1. **Billroth'sche Mischung**		6,49	16,772	5,406		22,6	58,0	18,8
2. **Fnglische Mischung** .		8,16	13,91	6,65		28,2	48,3	20,3
3. **ACE Mischung** . . .		5,2	4,767	9,533		22,5	36,94	40,56
4. **Schleich'sche Mischung**	1,341		6,097	12,56	6,70		30,49	62,81

wieder so, dass die Gemische ärmer werden an den leichter verdunstenden Substanzen derselben, im Durchschnitt ärmer an Aether. Jedenfalls ist das Gemisch in der Grösse seiner Componenten und damit auch in seiner Wirksamkeit als Narkotikum vor dem Tropfen ein ganz anderes als nach dem Trophen.

Im Anfang meiner Auseinandersetzung habe ich wiederholt auf die grundlegende Arbeit Honigmann's über Mischnarkosen — wie sie Braun mit Recht nennt (1) — hingewiesen. Ich muss noch einmal das Resumé dieser Arbeit recapituliren! Honigmann hat darin mit voller Sicherheit durch seine Tierversuche nachgewiesen, dass bei einer Mischung von Chloroform und Aether, letzerer nicht als « Gegengift » gegen das Chloroform wirke und dessen schädliche Einflüsse auf den tierischen Organismus paralysire, sondern dass « bei gleichzeitiger Inhalation von Chloroform und Aether-

(1) Archiv für klinische Chirurg., Bd. 64, Heft 1.

dämpfen schon sehr geringe prozentische Mengen beider Anaesthetika genügen könnten, um eine tiefe Narkose herbei zu führen ». « Dieselben », so fährt HONIGMANN fort, « schwanken zwischen 0,11 Volumprozent (V. p. Ct.) Chloroform 0,29 V. p. Ct. Aether einerseits und 0,8 V. p. Ct. Chloroform 4,9 V. p. Ct., Aether andererseits ».

Nicht nur dass durch diese Zahlen absolute Mengen angegeben sind, so zeigen sie doch auch, mit eineinander verglichen, das Verhältniss in welchem die Dampfvolumina von Chloroform und Aether der Luft prozentualiter beigemischt werden müssen, um das Optimum ihrer narkotisirenden Kraft zu erhalten.

In dem einen Grenzfall stehen die Volumprozente von Chloroform und Aether im Verhältniss von 0,11 zu 0,29 oder von 1 : 2,65. Im anderen Falle verhalten sie sich wie 0,8 zu 4,9 oder 1 : 4,87. Es erscheint nun wichtig, zu erfahren, inwieweit unsere untersuchten und schon früher angewandten Narkosengemische den Anforderungen HONIGMANNS im Bezug auf das Verhältniss von Chloroform- und Aethergas entsprechen. Bevor wir aber zu diesen Versuchen und Berechnungen herangehen konnten, mussten wir erst in Erfahrung bringen, wi[illegible]kohol und Petroläther verhalten, welche Wirkungen sie als Inhalationsanaesthetikum gebraucht, auf den tierischen Organismus ausüben. Zu diesem Zwecke wurden eine Anzahl Kaninchen an den KIONKA'schen Narkotisirungsapparat gelegt und mit allmählich steigenden Mengen des Narkotikums, welche in gleichmässigen Dosen der Einatmungsluft beigemischt wurden, versucht, eine Narkose zu erzielen. Dabei zeigte es sich, dass weder Alkohol noch Petroläther im Stande sind durch Einatmung eine Narkose hervorzurufen. Obwohl die Tiere zuletzt eine Stunden lang eine Luft einatmeten, die etwa 12,6 °/₀ Alkohol beziehungsw. 8 °/₀ Petrol-Aether enthielt, zeigte es sich als einziger Effect, dass das Tier nach der Einatmung von Alkoholdämpfen bei vollkommen erhaltener Sensibilität aufgeregte und unsichere Bewegungen machte, kurz den Eindruck hervorrief, als sei es berauscht.

Bei Petroläther war auch dies kaum angedeutet. Aus diesen Thatsachen können wir also den Schluss ziehen, dass der Alkohol und der Petrolaether keine wirksamen Componenten der Narkosengemische bilden, welche eben diese Substanzen enthalten; höchstens kann man annehmen, dass dem Alkohol eine geringe « anregende » Wirkung aufs Herz zukomme. Beim Petroläther ist auch das nicht einmal der Fall. Beide aber haben wohl den Einfluss — der Alkohol im höheren Grade als der Petroläther — dass die Verdunstung an der Luft eine langsamere ist als

sie ohne diesen Zusatz sein würde. Daraus erklärt sich vielleicht auch, dass z. B. beim Billroth'schen Gemisch wie MIKULICZ(1) hervor hebt, es verhältnissmässig lange dauert, ehe eine tiefe Narkose eintritt, dass aber unglückliche Zufälle im Anfang der Narkose vermieden werden.

Bei unseren Berechnungen können wir Alkohol und Petroläther gänzlich ausser Acht lassen. Aus unserer letzten Tabelle ist wohl ersichtlich, wie die quantitative Zusammensetzung der *flüssigen* Narkosengemische nach dem Tropfen beschaffen sei, nicht aber, in welchem Verhältniss die Chloroform- und Aether*dämpfe* bei den einzelnen Mischungen zur Einatmung gelangen. Um sich davon eine Vorstellung zu machen, nahmen wir an, dass ein c.c. flüssiges Narkosengemisch (nach dem Tropfen, war es entsprechend weniger) 1000 c.c. Luft beigemischt werden(2). Wir konnten dann nach der Formel $V = V' \frac{sp.\ G.\ 24000}{m}$ (wobei V Dampfvolumen bedeutet, V' Flüssigkeitsvolumen, sp. G. spec. Gewicht. *m* Molekulargewicht.) ausrechnen, wieviel c.c. Dampf bei 20°C aus der verwendeten Flüssigkeitsmenge werden. In nachstehender Tabelle ist da[illegible]wieviel c.c. gasförmiger Narkotika in einem Liter Luft enthalten seien, s. Tabelle F. 1 und 2.

Legen wir uns nunmehr die Frage vor, welche Narkosengemische den Anforderungen HONIGMANNS entsprechen, mit anderen Worten, welche von ihnen Chloroform und Aether im Verhältniss von 1 : 2,63 bis zu 1 : 4,87 enthalten, so sehen wir bald, dass dies recht wenige sind.

Praktischen Wert hat vorausgesetzt, dass die Tropfenmethode Anwendung findet, nur der zweite Teil von Tabelle E, da wir ja eben bei der Berechnung den Verlust ausschalten müssen, welcher während des Tropfens durch die Verdunstung in die äussere Luft die Narkosengemische erleiden.

Vor dem Tropfen, d. h. also, bevor unbeabsichtigte Veränderungen in der Zusammensetzung eingetreten sind, würde :

1° Das mittlere SCHLEICH'sche Gemisch, das Chloroform und Aether im Verhältniss von 1 : 2,66 enthält.

2° Die Mischung 1. des Chloroformcomités (Chloroform und Aether im Verhältniss von 1 : 3,06).

3° Allenfalls noch die Wiener Mischung mit den Verhältnissen von 1 : 2,29 den Anforderungen HONIGMANN's entsprechen.

---

(1) Nach HONIGMANN citirt.

(2) Herleitung s. KIONKA, internationales Archiv für Pharmakodynamie und Therapie. Bd. 7, 1900.

TABELLE F^1.

In 1000 c.c. Luft sind enthalten. (In c.c. ausgedrückt.)

NAME	VOR DEM TROPFEN: Petrol-aether	VOR DEM TROPFEN: Alkohol	VOR DEM TROPFEN: Chloroform	VOR DEM TROPFEN: Aether	NACH DEM TROPFEN: Petrol-aether	NACH DEM TROPFEN: Alkohol	NACH DEM TROPFEN: Chloroform	NACH DEM TROPFEN: Aether
1. Billroth'sche Mischung		85,564	183,048	46,702		82,463	151,624	35,026
2. Englische Mischung		106,825	152,543	58,377		103,104	126,303	46,468
3. A. C. E. Mischung		72,729	100,676	116,753		66,173	76,270	65,382
4. Schleich'sche Mischung	14,058		64,066	167,792	7,920		55,219	87,322
5. Weigersche Mischung			30,508	210,159			24,101	102,974
6. Wiener Mischung			76,270	175,132			64,066	99,008
7. Mischung I. (Chloroformcomité)			61,616	186,808			49,414	94,338
8. Mischung II. (Chloroformcomité)			101,591	155,517			89,693	77,791
9. Helferich-Katholicky			201,352	77,058			159,861	55,341
10. Französische Mischung		83,564	244,064			80,136	216,911	

TABELLE F^2.

Dasselbe in Procenten ausgedrückt.

NAME	VOR DEM TROPFEN: Petrol-aether	VOR DEM TROPFEN: Alkohol	VOR DEM TROPFEN: Chloroform	VOR DEM TROPFEN: Aether	NACH DEM TROPFEN: Petrol-aether	NACH DEM TROPFEN: Alkohol	NACH DEM TROPFEN: Chloroform	NACH DEM TROPFEN: Aether
1. Billroth'sche Mischung		6,60 %	13,9 %	3,55 %		6,47 %	11,94 %	2,77 %
2. Englische Mischung		8,16 %	11,5 %	4,43 %		8,08 %	9,89 %	3,64 %
3. A. C. E. Mischung		5,64 %	7,79 %	9,05 %		5,47 %	6,30 %	5,41 %
4. Schleich'sche Mischung	1,12 %		5,06 %	13,46 %	0,68 %		4,79 %	7,59 %
5. Weigersche Mischung			2,45 %	16,93 %			2,13 %	9,13 %
6. Wiener Mischung			6,09 %	13,99 %			5,05 %	8,51 %
7. Mischung I. (Chloroformcomité)			4,89 %	14,97 %			4,32 %	8.24 %
8. Mischung II. (Chloroformcomité)			8,81 %	13,37 %			7,68 %	6,62 %
9. Helferich-Katholicky			15,75 %	6,02 %			13,16 %	4,55 %
10. Französische Mischung		6,43 %	18,35 %			6,54 %	16,65 %	

Doch kommen wie eben gesagt, bei Anwendung der Tropfenmethode ja nur die Verhältnisse nach dem Tropfen in Betracht. Sehen wir nun diese an, so wurde die Weiger'sche Mischung, welche Chloroform und Aether im Verhältniss von 1 : 4,28 enthält, allenfalls noch die Mischung 2 des Chloroformcomités zu empfehlen sein. Alle anderen Mischungen enthalten das Chloroform und den Aetherdampf in anderen Verhältnissen unter einander gemischt. Deshalb sind Narkosen mit diesen Gemischen teils

schwierig einzuleiten, teils haben sie keinen allzugrossen Vorzug vor den einfachen Narkosen mit Chloroform und Aether.

Zu Mischnarkosen eignet sich also bei Anwendung der Tropfen-me[illegible] ein einziges der untersuchten Narkosengemische. Daran liegt es auch, dass die Mischnarkosen die bei ihrem Auftreten so warm begrüsst wurden, jetzt nur noch selten angewandt werden. Und doch haben sie, wie wir gesehen haben, so ausserordentlich grosse Vorzüge vor den einfachen Narkosen, dass es sich wohl verlohnte, auf Grund der neueren Arbeiten weitere Versuche mit ihnen anzustellen, vorausgesetzt, dass richtig dosirte Gemische angewendet werden.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Prof. Dr Kionka, für die Anregung zu dieser Arbeit und für Unterstützung während derselben meinen wärmsten Dank auszusprechen. Auch Herrn Prof. Dr Filehne, Breslau, bin ich für sein Interesse, das er meine Arbeit schenkte, sowie für Ueberlassung der Arbeitsräume des pharmakologischen Instituts Breslau zu Dank verpflichtet.

Jena, 5 Juli 1902.

Travail du Laboratoire des travaux pratiques de physiologie,
Faculté de Médecine de Paris.

Recherches sur les propriétés hémolysante et agglutinante du sérum humain

PAR

MM. Jean CAMUS et P. PAGNIEZ.

Nos recherches ont été orientées dans deux directions; elles ont porté d'une part sur l'action du sérum humain vis-à-vis des globules d'animaux et surtout de ceux du lapin, elles ont porté d'autre part sur l'action du sérum humain vis-à-vis des globules humains.

C'est du travail de MM. L. Camus et Gley sur le sérum d'anguille (publié dans ces mêmes archives en 1898) que découle le nôtre, ils ont été nos devanciers et nos maîtres dans l'étude de ces questions.

Les travaux de Belfanti et Carbone en Italie, de Bordet et Metchnikoff en France, d'Ehrlich et Morgenroth en Allemagne ont établi des données fondamentales sur les hémolysines naturelles ou acquises; nos expériences sont fondées sur ces données.

Nous exposerons tout d'abord uniquement les faits que nous avons observés, renvoyant à la fin les quelques réflexions qu'ils peuvent suggérer.

Les recherches de cet ordre, surtout en ce qui concerne celles qui portent sur les iso-agglutinines et les iso-lysines ne peuvent acquérir une certaine valeur que par leur nombre. Celles que nous avons effectuées ont porté sur un très grand nombre de sérums provenant des beaux services hospitaliers de MM. Chauffard, Déjerine et Launois, qui nous ont ainsi facilité grandement notre travail.

I. — Action du sérum humain sur les globules de lapin.

Afin d'obtenir des résultats comparables et d'éviter l'influence possible du plasma, nous nous sommes servis presque toujours de globules lavés au préalable dans la solution de chlorure de sodium isotonique.

Le sérum humain agglutine et détruit les globules de lapin *in vitro*. L'agglutination s'effectue très bien à la température du laboratoire, l'hémolyse est favorisée le plus souvent par le concours de l'étuve pendant quelques instants.

Cette hémolyse n'est pas d'ordinaire extrêmement intense et pour obtenir la destruction totale, il faut employer une quantité de sérum supérieure à la quantité de globules. L'action hémolysante est totalement supprimée par le chauffage préalable du sérum à 58° pendant dix minutes. Elle est donc suivant toute vraisemblance attribuable à une substance analogue aux alexines signalée dans le sérum des animaux. Ce premier point acquis, on peut se demander si l'hémolyse est due à l'alexine seule ou si elle est l'effet de l'action combinée de deux substances l'alexine et une sensibilisatrice naturelle, permettant ou favorisant la pénétration de l'hématie du lapin par l'alexine. On sait en effet qu'on peut déceler, mais d'une façon inconstante de semblables sensibilisatrices naturelles dans le sérum de quelques animaux.

L'expérience suivante permet de résoudre cette question : on traite des globules de lapin par un sérum humain chauffé et après 15 à 30 minutes de contact, on reprend ces globules qui sont agglutinés mais nullement détruits; on les lave dans la solution salée physiologique et on en fait deux parts : l'une reste dans la solution salée, l'autre est mise dans du sérum frais de *lapin*. On porte les deux tubes à l'étuve; après un séjour de deux heures environ, les globules qui sont dans l'eau salée sont restés intacts, ceux qui sont dans le sérum de lapin ont été partiellement détruits, cette distinction se traduisant par la diffusion de l'hémoglobine.

Les globules traités par le sérum humain chauffé paraissent donc bien avoir été sensibilisés; cette sensibilisation est toutefois peu intense, puisque la destruction, qui est totale dans le sérum humain frais, n'est que partielle dans le sérum de lapin pour les globules sensibilisés.

Si l'hémolyse des globules de lapin par le sérum humain est le fait de l'action combinée de deux substances : une alexine et une sensibilisatrice naturelle, on peut se demander si, lorsque dans le sérum humain l'hémolyse s'arrête, les deux substances sont également épuisées, en d'autres termes s'il existe une proportionnalité parfaite entre elles.

Nous venons de voir que la quantité de sensibilisatrice semble faible, ne reste-t-il pas de l'alexine libre quand l'hémolyse cesse?

Cherchant à élucider cette question, nous avons ajouté à un sérum une petite quantité du même sérum chauffé, c'est-à-dire, de la sensibilisatrice, et nous avons comparé l'intensité de l'hémolyse obtenue par ce mélange avec celle que donnait une même quantité de sérum seul. Dans toutes ces expériences que nous retrouverons plus tard d'ailleurs, il n'a jamais été obtenu d'hémolyse plus forte en augmentant la quantité de sensibilisatrice, au contraire dans bien des cas il en est résulté une diminution de l'hémolyse.

Il semble donc que la limite de production de l'hémolyse soit fixée par la quantité d'alexine libre et non par la quantité de sensibilisatrice, celle-ci (à supposer son intervention indispensable pour la pénétration du globule par l'alexine et cette intervention n'est peut-être que favorisante) parait toujours en quantité suffisante pour assurer à l'alexine autant de globules que celle-ci peut en détruire.

Dès lors l'intensité de l'hémolyse par un sérum donné peut nous renseigner sur la quantité d'alexine (1) que contient ce sérum. Cette quantité chez les animaux est peu variable et les propriétes destructives énergiques des sérums artificiellement obtenus par injection de sang paraissent dues uniquement à la sensibilisatrice spéciale apparue.

Cependant Nolff, qui a mesuré cette valeur, a constaté que chez les animaux ainsi immunisés l'alexine subit une augmentation graduelle, mais une augmentation limitée qui ne dépasse pas un niveau relativement peu élevé.

Il était intéressant en utilisant les globules de lapin comme réactif, d'étudier comparativement l'intensité du pouvoir hémolysant de sérums humains provenant d'individus malades. C'est ce qu'ont fait déjà Neisser et Doering. Nous avons fait cette détermination pour 54 sérums en utilisant la technique suivante.

Dans une série de tubes contenant chacun 5 c.c. d'une solution de NaCl à 7 ‰ on verse un nombre progressif de gouttes de sérum (tube N° 1, une goutte, N° 2, deux gouttes, etc.) et dans chacun d'eux une goutte d'émulsion de globules de lapin. Après un séjour à l'étuve de deux heures environ on note après centrifugation avec quelle quantité commence la diffusion de l'hémoglobine et avec quelle quantité la destruction a été totale.

---

(1) Nous employons ici le mot alexine (complément ou cytase) au singulier sans rien vouloir préjuger toutefois sur l'unité au la pluralité des alexines qui pourraient être contenues dans un même sérum, question encore très discutée comme on le sait puisque Ehrlich admet la pluralité des *compléments*, Metchnikoff la dualité des *cytases* et Bordet l'unité de l'*alexine*.

De ces recherches, dont on trouvera l'exposé dans le tableau ci-dessous, on peut tirer les conclusions suivantes :

Tout d'abord l'hémolyse obtenue est d'intensité variable avec les différents individus ; elle oscille dans des limites qui, avec la technique que nous avons adoptée, sont comprises pour la destruction totale entre 2 et 8 gouttes de sérum.

Le pouvoir hémolysant du sérum persistait toujours même au cours de maladies graves, mortelles.

Les variations observées doivent aussi dépendre dans une certaine mesure de la maladie en cours, puisque nous avons pu chez un même malade relever des différences dans l'intensité du phénomène en faisant des déterminations au cours de la maladie et de la convalescence.

SÉRUM D'INDIVIDUS PARAISSANT NORMAUX.

1. Homme, 35 ans. — 3 gouttes de sérum : hémolyse forte.
4 » » hémolyse très forte sans destruction totale.
2. H., 40 ans. — Névralgie intercostale. 3 : hémolyse forte.
4 : hémolyse très forte sans destruction totale.
3. H., 50 ans. Id. 3 : hémolyse forte.
4 : destruction presque complète.
4. Femme, 37 ans. — Neurasthénie. 3 gouttes de sérum : hémolyse très forte.
4 » . » laquage.
5. F., 33 ans. — Neurasthénie. 3 gouttes de sérum : hémolyse forte.
4 » » destruction presque totale.
6. F., 40 ans. — Hystérie. 3 » » hémolyse très faible.
4 » » hémolyse faible.
7. F., 42 ans. — Hystérie. 3 » » hémolyse forte.
4 » » hémolyse forte.

MALADIES INFECTIEUSES AIGUES.

8. F., 70 ans. — Broncho-pneumonie. 5 gouttes de sérum : hémolyse forte.
9. F., 71 ans. — Bronchite généralisée. 4 gouttes de sérum : laquage.
10. F., 31 ans. — Phlegmon péri-néphrétique. 1 goutte de sérum : hémolyse très forte.
2 gouttes de sérum : laquage.
11. H., 33 ans. — Pneumonie grave en cours. 2 gouttes de sérum : hémolyse forte.
3 » » laquage presque complet.
Même malade, 4 jours après défervescence. 3 » » hémolyse faible.
4 » » hémolyse très forte.
12. H., 37 ans. — Pneumonie au début. 4 » » 0
Même, période d'état. 4 » » 0
13. F., 16 ans. — Bronchite aigue suspecte 4 » » hémolyse faible.
14. F., 20 ans. — Appendicite. 4 » » hémolyse forte.
5 » » laquage.

15. F., 21 ans. — Rhumat. art. aigu	4	gouttes	de sérum :	hémolyse très faible.
16. F., 23 ans. — Erysipèle de la face.	5	»	»	hémolyse faible.
	6	»	»	hémolyse forte.
17. F., 60 ans. — Bronchite aig. Emphysème	2	»	»	hémolyse forte.
	3	»	»	laquage.
18. F., 20 ans. — F. Typhoïde.	5	»	»	hémolyse forte.
	6	»	»	hémolyse très forte.
19. F., 25 ans. — Amygdalite phlegm.	4	»	»	hémolyse moyenne.
20. F., 23 ans. — Rhumat. art. aigu. Endo-péricardite	3	»	»	hémolyse très forte.
	4	»	»	laquage.
Même malade, 15 jours après guérison.	3	»	»	hémolyse moyenne.
	4	»	»	hémolyse forte.
21. H. — F. typhoïde au début.	4	»	»	hémolyse très faible.
22. H., 22 ans. — Myocardite avec endocardite rhumatismale.	6	»	»	hémolyse forte.

TUBERCULOSE PULMONAIRE.

23. H., 30 ans.	2	gouttes	de sérum :	hémolyse faible.
	3	»	»	laquage.
24. H.	3	»	»	laquage.
25. H.	3	»	»	hémolyse très forte.
	4	»	»	laquage.
26. F.	4	»	»	hémolyse très forte presque totale.
27. H.	2	»	»	hémolyse forte.
	3	»	»	laquage.
28. H.	3	»	»	laquage.
29. H.	4	»	»	hémolyse forte.
30. F.	3	»	»	hémolyse faible.
	5	»	»	laquage.
31. F.	3	»	»	hémolyse très forte.
	4	»	»	laquage.
32. F.	2	»	»	hémolyse très forte.
	3	»	»	laquage.

ASYSTOLIE. — URÉMIE.

33. H., 35 ans. — Asystolie.	3	gouttes	de sérum :	laquage.
34. F., 50 ans. — Urémie.	4	»	»	hémolyse forte.
35. H., 59 ans. — Urémie.	3	»	»	laquage.
36. H., 61 ans. — Urémie.	3	»	»	laquage.
37. H. — Néphrite chronique.	4	»	»	hémolyse forte.
38. F., 16 ans.— Etat de mal épileptique (mort)	1	»	»	hémolyse très forte.
	2	»	»	laquage.
39. H. — Urémie légère.	4	»	»	hémolyse faible.
40. H. — Néphrite chron. Urémie. Bronchite et emphysème.	3	»	»	hémolyse forte.

41. H. — Néphrite chronique.	3 gouttes	de sérum :	hémolyse moyenne.
42. H. — Coma urémique.	3	»	»	hémolyse moyenne.
43. F. — Néphrite chron. Dyspnée urémique.	2	»	»	laquage.
2 jours plus tard.	2	»	»	très forte hémolyse, presque totale.
44. F., 72 ans. — Asystolie.	4	»	»	hémolyse très faible.
45. — Néphrite chronique.	3	»	»	hémolyse très forte.

MALADIES DIVERSES.

46. H., 33 ans. — Hémiplégie syphilitique.	4 gouttes	de sérum :	hémolyse très faible.
47. H., 45 ans. — Tabes. Syphilis ancienne.	3	»	»	hémolyse forte.
48. F., 25 ans. — F. typh. ou péritonite tub.	3	»	»	laquage.
49. F. — Maladie de Hanot.	3	»	»	laquage.
50. F. — Hémorr. cérébrale.	3	»	»	hémolyse faible.
	5	»	»	hémolyse très forte.
51. F., 62 ans. — Rétrécist et insuf. mitrale.	4	»	»	laquage.
52. F., 71 ans. — Congestion pulm. bénigne.	4	»	»	laquage.
53. H. — Anémie pernicieuse progressive.	6-7-8	»	»	hémolyse très minime.
54. F. — Leucémie.		»	»	hémolyse moyenne.

Quelles sont les causes de ces variations dans l'intensité du pouvoir hémolysant du sérum ? Il était naturel de les chercher dans les modifications quantitatives ou qualitatives des leucocytes, puisque tous les auteurs sont d'accord pour faire jouer à ces éléments cellulaires un rôle fondamental, peut-être même exclusif, dans la production de la ou des alexines.

Nous avons pour cela recherché chez 14 malades le degré du pouvoir hémolysant du sérum d'une part, d'autre part la quantité des leucocytes et leurs variétés, en ayant soin de faire ces déterminations en même temps, c'est-à-dire de prélever le sérum aussitôt après l'examen du sang. Voici les résultats que nous avons obtenus et qu'on peut répartir en quatre groupes.

1° Sérums qui ont donné une hémolyse très forte.

	Leucocytes	Polynucléaires neutrophiles	Eosinophiles	Mononucléaires non granuleux
1. H. — Purpura.	8,800	70 %		29 %
2. F. — Pyélo-Néphrite.	12,000	70		30
3. H. — Saturnisme.	5,600	64,7	5.5	29.5
4. F. — Cancer du sein.	8,000	69,2	8	22,8
5. F. — Chlorose.	6,000	68,5	1	29,9
6. F. — Chlorose.	6,000	60	3,1	36,8

2° Sérums qui ont donné une hémolyse moyenne.

7. H. — Purpura.	5,200	67	2	30,9
8. F. — Chlorose.	4,000	64	2,4	33,4
9. H. — Diabète.	3,200	65,9	2	31

3° Sérums qui donnèrent une hémolyse très faible.

10. F.	2.000	64,6	1	34
11. H.	3,000	70,2	0,5	29

4° Sérums qui donnèrent également une hémolyse faible.

	Leucocytes	Polynucléaires neutrophiles	Eosinophiles	Mononucléaires non granuleux
12. H. — Pneumonie.	14,200	77,5	0,3	22
13. H. — Pneumonie.	16,800	82,8	0	17,1
14. F. — Erysipèle.	13,800	85		14

Dans les onze premiers cas il y a parallélisme net entre l'intensité de l'hémolyse obtenue et le nombre des leucocytes. Les sérums les moins hémolysants sont ceux qui proviennent de sangs pauvres en leucocytes et inversément. De plus, dans tous ces cas, l'équilibre leucocytaire oscille dans les limites qui peuvent être considérées comme normales.

Dans les trois derniers, par contre la leucocytose ne s'accompagne pas d'augmentation du pouvoir hémolysant, mais il faut remarquer que cette leucocytose, principalement dans les deux derniers cas, porte surtout sur les polynucléaires. Malgré tout, l'interprétation de ces trois cas reste délicate, le nombre absolu sinon relatif des mononucléaires étant cependant augmenté; l'explication se trouve peut-être dans la fièvre élevée que présentaient les malades au moment de l'examen.

De l'ensemble de ces faits, il semble donc qu'on puisse conclure à une relation entre le nombre des leucocytes, plus particulièrement des mononucléaires et l'intensité de l'action hémolysante ce qui serait conforme à la théorie de M. METCHNIKOFF sur l'origine de la macrocytase aux dépens des mononucléaires.

ACTION HÉMOLYSANTE DES LIQUIDES DE PLEURÉSIE ET D'ASCITE.

La propriété hémolysante pour les globules du lapin se retrouve dans les exsudats pathologiques avec le même caractère fondamental d'être supprimée par le chauffage à 58°, ce qui indique la présence d'alexine dans ces sérosités.

Les recherches que nous avons pu faire et qui ont porté sur 20 liquides pleuraux provenant de 15 malades, et sur 8 liquides d'ascite provenant de 5 malades, nous ont révélé une grande variabilité dans l'intensité du pouvoir hémolysant. Celui-ci est non seulement très différent d'un individu à un autre, mais encore pour un même épanchement examiné à plusieurs reprises, la quantité d'alexine semblant augmenter quand l'épanchement vieillit.

Alors que avec la technique que nous avons suivie certains liquides donnent une hémolyse totale avec 2 gouttes, d'autres ne produisent qu'une faible diffusion d'hémoglobine avec 8 ou 10 gouttes.

Il ne parait pas y avoir de relation entre l'intensité de l'hémolyse

produite et la nature du processus morbide en cours, c'est du moins ce qui ressort de l'étude que nous avons faite dans sept pleurésies tuberculeuses ou simplement suspectes, trois hydrothorax chez des cardiaques ou des brigthiques, quatre pleurésies cancéreuses.

ACTION ANTI-HÉMOLYSANTE DU SÉRUM HUMAIN.

Lorsque on ajoute à un sérum une certaine quantité du même sérum chauffé ou même d'un autre sérum chauffé et qu'on étudie ensuite l'intensité de l'hémolyse produite par ce mélange, on constate que celle-ci est moins forte que l'hémolyse obtenue avec le sérum frais seul. Ce fait a été décrit par NEISSER et DOERING, par PAUL-THÉODOR MÜLLER, par nous-mêmes; il avait déjà été vu avec le sérum d'anguille par MM. L. CAMUS et GLEY dans des recherches restées inédites jusqu'à la publication des nôtres.

Voici comment nous avons opéré : après avoir déterminé pour un sérum la quantité d'alexine qu'il contient, nous mélangeons la dose reconnue utile (6 gouttes par ex.) avec une quantité supérieure du même sérum chauffé préalablement à 58° et nous laissons ce mélange à la température du laboratoire pendant 4 à 5 heures (le séjour à l'étuve ne nous a pas paru rendre le phénomène plus apparent) au bout de ce temps on dilue le mélange dans 5 c.c. de solution chlorurée sodique, on ajoute des globules de lapin et on porte à l'étuve. La suite des opérations, centrifugation, etc., reste la même que d'habitude.

En même temps et comme témoin indispensable on fait un autre mélange de sérum et d'eau salée à 9,1 ‰ dans les mêmes proportions, l'eau salée remplaçant ici le sérum chauffé. Les deux tubes (sérum + sérum chauffé; sérum + eau salée) restent exposés pendant le même temps à la même température, à la même lumière, etc. C'est la comparaison entre l'hémolyse dans ces deux tubes après séjour à l'étuve et centrifugation qui nous montre l'action anti-hémolysante très nette du sérum chauffé.

Tandis que dans le tube témoin le sérum a conservé toute son action hémolysante, dans le tube où a été ajouté le sérum chauffé, l'hémolyse est beaucoup moins forte, quelquefois nulle. Le témoin montre qu'il ne s'agit pas d'une action due à un relèvement de l'isotomie ou à un vieillissement prématuré de l'alexine, mais bien d'une action anti-hémolysante vraie. On pourrait se demander si cette anti-hémolysine n'est pas l'alexine elle-même transformée par le chauffage, le fait qu'un sérum contenant beaucoup d'alexine peut contenir peu ou beaucoup d'anti-hémolysine fait tomber cette hypothèse.

Cette propiété anti-hémolysante du sérum humain nous a semblé

constante, mais d'intensité très variable suivant les différents individus, comme on le verra par les expériences ci-dessus où l'on a quelquefois dans une série de tubes additionné un même sérum de quantités égales de plusieurs sérums chauffés pour permettre des comparaisons précises.

Expérience I.

Sérum de tuberculeux.

Tube témoin. — 8 gouttes de sérum + 8 gouttes d'eau salée : laquage complet.

Anti-hémol. — 8 g. de sérum + 8 g. du même chauffé : hémolyse faible.

8 g. » + 8 g. sérum chauffé d'un brightique : hémolyse moyenne.

Diminution très nette de l'hémolyse.

Expérience II.

Sérum de brightique.

Tube témoin. — 4 g. de sérum + 8 g. d'eau salée : hémolyse forte.

Anti-hémol. — 4 g. » + 8 g. du même chauffé : o.

4 g. » + 8 g. de sérum chauffé d'une hystérique : o.

Disparition complète de l'hémolyse.

Expérience III.

Sérum d'une ictérique. Maladie de Hanot.

Tube témoin. — 3 g. de sérum + 8 g. d'eau salée : hémolyse franche.

Anti-hémol. — 3 g. » + 8 g. du même chauffé : o.

Disparition de l'hémolyse.

Expérience IV.

Sérum de femme atteinte de néphrite chronique.

Tube témoin. — 3 g. de sérum + 10 g. d'eau salée : laquage.

Anti-hémol. — 3 g. » + 10 g. du même chauffé : hémolyse très forte.

3 g. » + 10 g. sérum chauffé d'asystolique : hémolyse très forte.

3 g. » + 10 g. » » d'une hystérique : o.

Ici la différence d'intensité d'action de différents sérums est des plus nettes; la suppression de l'hémolyse est totale avec l'un et non avec les deux autres.

Expérience V.

Sérum d'une emphysémateuse avec bronchite chronique.

Tube témoin. — 5 g. de sérum + 8 g. d'eau salée : laquage.

5 g. » + 8 g. du même chauffé : hémolyse moyenne.

Diminution de l'hémolyse.

Expérience VI.

Sérum de tuberculeux.

Tube témoin. — 6 g. de sérum + 9 g. d'eau salée : hémolyse forte.

6 g. » + 9 g. de sérum chauffé d'une chlorotique : o.

Disparition de l'hémolyse.

Expérience VII.

Cette expérience a été faite en employant des globules de lapin sensibilisés au préalable par du sérum chauffé de cobaye ayant reçu des injections de sang de lapin.

Sérum de néphrite chronique.

Tube témoin. — 1 g. de sérum + 8 g. d'eau salée : hémolyse totale en 5 min. à l'étuve.
Anti-hémol. — 1 g. » + 8 g. de sérum chauffé d'une hystérique : o.

Les globules sensibilisés ont été dans cette expérience ajoutés directement au mélange sans dilution préalable dans 5 c.c. d'eau salée à 7 o/oo.

II. — Action du sérum humain sur les globules humains.

Les sérums animaux sont normalement dépourvus d'action sur les globules d'individus de la même espèce. C'est là une loi qui ressort de toutes les expériences accumulées dans ces dernières années sur les agglutinines et les hémolysines naturelles et artificielles.

En injectant à des animaux (des chèvres dans les expériences d'Ehrlich et Morgenroth) du sang préalablement alteré provenant de sujets de la même espèce, on est arrivé à produire d'une façon inconstante des *iso-agglutinines* et des *iso-lysines* douées toutefois d'une faible activité.

Par contre, le sérum humain peut devenir dans certains cas nettement iso-agglutinant ou iso-lysinant; des globules humains peuvent être agglutinés ou détruits par le sérum d'autres individus.

Comme ces deux propriétés anormales du sérum peuvent exister isolément, qu'elles diffèrent par leur mode de manifestation, nous les étudierons séparément.

Propriété agglutinante.

Cette propriété du sérum a été signalée et étudiée par Landsteiner dans quelques maladies graves, par Donath dans la chlorose, par Ascoli, par Lo Monaco et Panichi dans le paludisme, enfin par nous-mêmes dans de nombreuses affections, la tuberculose en particulier.

On sait en quoi consiste l'agglutination des globules; absolument analogue à l'agglutination des microbes, ce phénomène est caractérisé par l'agglomération en amas sous l'influence d'un sérum déterminé de globules en suspension homogène dans un liquide comme la solution salée isotonique ou leur propre sérum. Normale d'une espèce déterminée à une autre espèce déterminée, cette propriété du sérum peut encore *apparaître* à la suite d'injection à un animal du sang d'un animal d'une autre espèce.

Des globules humains préalablement lavés et placés dans leur propre sérum restent isolés et gagnent lentement le fond du liquide d'où une simple secousse suffit à les remettre en suspension. Placés dans un autre sérum, plus exactement dans le sérum d'un malade, ces globules peuvent

être inattaqués et rester isolés comme dans leur propre sérum, mais ils peuvent aussi être agglutinés et cette propriété du sérum est d'après nos recherches loin d'être rare chez les malades.

Pour déterminer l'existence de la propriété agglutinante, nous avons utilisé la technique suivante : employant toujours des globules lavés dans la solution salée isotonique, on met en présence dans un verre de montre 2 à 3 parties de sérum pour 1 de globules et on imprime au verre de montre quelques mouvements qui ont pour but de favoriser l'agglutination en faisant rouler les globules les uns sur les autres. Si le sérum n'est pas agglutinant, les globules gagnent lentement les couches inférieures du liquide et restent isolés les uns des autres comme le microscope permet de le vérifier. Si le sérum est agglutinant on voit bientôt naître sous les yeux de petits amas qui donnent alors au mélange l'aspect d'une émulsion de brique pilée.

Suivant l'intensité du pouvoir agglutinant, le phénomène peut se borner à cette production de petits amas constitués chacun par la réunion de nombreux globules ou aboutir à la formation d'une pellicule par augmentation progressive de volume des grains primitifs qui finissent par se fusionner. De même variera avec l'intensité, la rapidité de production de l'agglutination qui quelquefois est presque instantanée, dans d'autres cas plus lente et s'effectuant seulement en 10 à 15 minutes. D'une façon générale, un sérum qui dans ce laps de temps n'a pas donné d'agglutination, reste inactif par la suite. L'emploi du microscope, utile pour les cas douteux, est superflu lorsque l'agglutination est nettement positive ou nettement négative ce qu'avec un peu d'habitude il est très facile de distinguer à l'œil nu, l'aspect des globules restés libres et regardés par transparence étant différent de celui des globules même faiblement agglutinés.

L'agglutinine qui agit dans ces cas résiste, comme les agglutinines en général, à la chaleur de 58°.

De même encore que les agglutinines globulaires, cette substance ne conserve son pouvoir que dans des dilutions peu étendues et celui-ci disparaît suivant l'intensité avec des dilutions du 1/5 au 1/10 ou plus quelquefois.

Ce phénomène est-il dû à une agglutinine spécifique, à une substance agissant seulement sur les globules humains? Pour essayer de résoudre cette question, nous avons cherché si cette agglutinine était différente de celle qui donne au sérum humain sa propriété normale d'agglutiner les globules du lapin. Nous avons essayé plusieurs fois de saturer un sérum

par des globules de lapin, puis de le faire agir ensuite sur des globules humains. Toujours l'agglutination des globules humains s'est faite aussi bien qu'en employant le même sérum frais.

Nous citerons ici deux de ces expériences.

Expérience I.

Femme, 84 ans. — Artério-sclérose. Myocardite chronique.

Sérum faiblement agglutinant pour les globules humains normaux : une dilution d'une goutte de sérum pour 6 gouttes de solution salée n'est plus agglutinante. La dilution d'une goutte pour 3 l'est nettement pour les globules humains; elle amène la formation d'une pellicule avec les globules du lapin.

On fait une dilution de 2 gouttes de sérum pour 6 gouttes d'eau salée. On sature deux fois cette dilution avec des globules de lapin et après une deuxième centrifugation on essaie une goutte sur des globules de lapin : aucune agglutination ne se manifeste ; le pouvoir agglutinant pour le lapin est donc épuisé.

On essaie une goutte sur des globules humains, l'agglutination se fait dans le même temps et avec la même intensité que dans un mélange témoin.

Expérience II.

Homme, 30 ans. — Sérum très agglutinant pour les globules humains.

On sature le sérum pur par des globules de lapin jusqu'à épuisement. On fait une dilution au 10me de ce sérum épuisé; on fait agir une goutte de cette dilution sur des globules humains : l'agglutination se fait aussi vite et aussi bien que dans un mélange témoin.

L'expérience inverse nous a donné les mêmes résultats négatifs : le sérum laissé pendant douze heures au contact d'un excès de globules humains était aussi actif vis-à-vis des globules du lapin que l'échantillon qui nous servait de témoin.

Il semble donc résulter de ces expériences que l'agglutination des globules humains par un sérum est due à une substance indépendante et différente d'autres agglutinines pouvant exister dans ce même sérum (de l'agglutinine qui agit sur les globules du lapin dans l'espèce). Cependant nous avons d'autre part observé un parallélisme très net entre les propriétés agglutinantes d'un même sérum pour les globules humains d'un côté, pour les globules du lapin de l'autre.

Nous prenons deux sérums, l'un très agglutinant pour l'homme, l'autre non agglutinant et nous cherchons la limite de dilution capable d'agglutiner encore les globules du lapin. Tandisque celui qui est agglutinant pour l'homme, est encore actif pour le lapin même dilué au 1/30, celui qui est sans action sur les globules humains perd toute propriété agglutinante pour le lapin avec une dilution au 1/8.

Dans certains cas, tout au moins, il y aurait donc une relation entre ces deux propriétés agglutinantes : ce n'est pas la même agglutinine qui

agit, ce ne sont peut-être pas deux agglutinines entièrement et absolument distinctes; en tout cas il y aurait parallélisme entre leurs quantités respectives.

Nous avons examiné au point de vue de l'action exercée sur les globules humains normaux le sérum de 105 malades d'hôpital que nous avons classés ci-dessous.

Action des sérums humains sur les globules humains normaux au point de vue de l'agglutination.

A) *Sérums humains ayant agglutiné les globules humains normaux.*

1. Sérum de femme, atteinte de bronchite chronique et d'emphysème : agglutination.
2. Sérum de femme, 30 ans, atteinte de tuberculose pulmonaire : agglutination.
3. Sérum de femme, 21 ans, atteinte de fièvre typhoïde : agglutination.
4. Sérum de femme, 72 ans, atteinte d'apoplexie pulmonaire : agglutination.
5. Sérum d'homme, 30 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
6. Sérum d'homme, 40 ans, atteint de congestion pulmonaire grippale. Sommets suspects : agglutination.
7. Sérum d'homme, 31 ans, atteint de grippe, tuberculose suspecte, syphilis : agglutination.
8. Sérum de femme, 62 ans, atteinte de broncho-pneumonie : agglutinaton.
9. Sérum de femme, 41 ans, atteinte d'asystolie : agglutination.
10. Sérum d'homme, 35 ans, atteint de pneumonie caséeuse : agglutination.
11. Sérum d'homme, 40 ans, atteint de méningite purulente de la convexité : agglutination.
12. Sérum d'homme, 39 ans, atteint d'ictère à tendance vers l'ictère grave : agglutination.
13. Sérum d'homme, atteint d'hémoglobinurie paroxystique essentielle : agglutination.
14. Sérum d'homme, 31 ans, atteint de phlegmon perinéphritique : agglutination.
15. Sérum d'homme, 60 ans, atteint d'urémie : agglutination.
16. Sérum de femme, 41 ans, atteinte de lumbago : agglutination.
17. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
18. Sérum de femme, 65 ans, atteinte de bronchite généralisée : agglutination.
19. Sérum de femme, 71 ans, atteinte de tumeur primitive de la rate (sans modification du sang) : agglutination.
20. Sérum d'homme, 34 ans, atteint d'hémiplégie syphilitique : agglutination.
21. Sérum d'homme, 51 ans, atteint de syphilis datant de 7 ans : agglutination.
22. Sérum d'homme, 46 ans, atteint de bronchite et d'emphysème; néphrite chronique : agglutination.
23. Sérum de femme, 38 ans, atteinte de pneumonie : agglutination.
24. Sérum d'homme, 30 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
25. Sérum de femme, 29 ans, atteinte de tuberculose pulmonaire : agglutination.
26. Sérum d'homme, 52 ans, atteint d'asystolie : agglutination.
27. Sérum d'homme, 26 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
28. Sérum d'homme, 32 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
29. Sérum d'homme, 70 ans, atteint de bronchite et d'emphysème : agglutination.

30. Sérum de femme, 56 ans, atteinte de néphrite, syphilis ancienne : agglutination.
31. Sérum de femme, 2? ans, atteinte de rhumatisme articulaire aigu : agglutination.
32. Sérum d'homme, 20 ans, atteint de fièvre typhoïde : agglutination.
33. Sérum de femme, atteinte de phlegmon de l'amygdale : agglutination.
34. Sérum d'homme, 33 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
35. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
36. Sérum de femme, atteinte de fièvre typhoïde : agglutination.
37. Sérum d'homme, 30 ans, atteint de fièvre typhoïde : agglutination.
38. Sérum d'homme, 28 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
39. Sérum de femme, atteinte de tuberculose pulmonaire : agglutination.
40. Sérum de femme, atteinte de cancer de l'utérus : agglutination.
41. Sérum d'homme, 34 ans, atteint de méningite tuberculeuse : agglutination.
42. Sérum de femme, atteinte d'hémorrhagie cérébrale : agglutination.
43. Sérum d'homme, atteint de pneumonie : agglutination.
44. Sérum d'homme, atteint d'insolation : agglutination.
45. Sérum d'homme, 29 ans, atteint de tuberculose aiguë : agglutination.
46. Sérum de femme, 16 ans, atteinte de bronchite aiguë suspecte : agglutination.
47. Sérum d'homme, 51 ans, atteint de névralgie intercostale : agglutination.
48. Sérum de femme, atteinte de cancer de l'utérus : agglutination.
49. Sérum d'homme, 27 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
50. Sérum d'homme, 47 ans, paludéen ancien, hématurie : agglutination.
51. Sérum d'homme, 41 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
52. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
53. Sérum de femme, 22 ans, atteinte de chloro-anémie, tuberculose probable : agglutin.
54. Sérum de femme, 22 ans, atteinte de tuberculose pulmonaire : agglutination.
55. Sérum de femme, atteinte de tuberculose pulmonaire : agglutination.
56. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
57. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
58. Sérum d'homme, atteint de rhumatisme subaigu : agglutination.
59. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire fibreuse : agglutination.
60. Sérum d'homme, 50 ans, atteint de tuberculose fibreuse, néphrite chronique, urémie : agglutination.
61. Sérum de femme, 32 ans, atteinte de grippe : agglutination.
62. Sérum de femme, 42 ans, atteinte de péricardite, anévrysme de l'aorte : agglutination.
63. Sérum de femme, 23 ans, atteinte d'induration des sommets, asystolie : agglutination.
64. Sérum d'homme, atteint de pneumonie : agglutination.

B) *Sérums humains n'ayant pas agglutiné les globules humains normaux :*

1. Sérum de femme, 66 ans, atteinte de rétrécissement mitral et de cystite : pas d'agglutination.
2. Sérum de femme, 30 ans, atteinte de pneumonie, syphilis : pas d'agglutination.
3. Sérum de femme, atteinte de cancer du sein : pas d'agglutination.
4. Sérum de femme, 16 ans, état de mal épileptique : pas d'agglutination.
5. Sérum de femme, 82 ans, angio-sclérose, purpura chronique : pas d'aggluttination.
6. Sérum d'homme, atteint de pneumonie : pas d'agglutination.

7. Sérum d'homme, atteint d'artério-sclérose, alcoolisme : pas d'agglutination.
8. Sérum d'homme, 20 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
9. Sérum d'homme, atteint d'urémie légère : pas d'agglutination.
10. Sérum d'homme, 36 ans, atteint de néphrite chronique : pas d'agglutination.
11. Sérum d'homme, atteint de néphrite chronique : pas d'agglutination.
12. Sérum d'homme, atteint de néphrite chronique : pas d'agglutination.
13. Sérum d'homme, 36 ans, atteint de diabète, d'urémie. (Mort) : pas d'agglutination.
14. Sérum de femme, 75 ans, atteinte de sclérose rénale, de dyspnée urémique : pas d'agglutination.
15. Sérum de femme, 72 ans, atteinte d'asystolie et d'anasarque : pas d'agglutination.
16. Sérum de femme, atteinte d'ictère chronique maladie de Hanot : pas d'agglutination.
17. Sérum de femme, 16 ans, atteinte de chlorose : pas d'agglutination.
18. Sérum d'homme, 35 ans, atteint de névralgie intercostale : pas d'agglutination.
19. Sérum d'homme, 33 ans, atteint de pneumonie : pas d'agglutination.
20. Sérum d'homme, atteint de congestion des bases et du sommet : pas d'agglutination.
21 Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
22. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
23. Sérum d'homme (individu normal) : pas d'agglutination.
24. Sérum d'homme, 18 ans, atteint de pleurésie et de tuberculose : pas d'agglutination.
25. Sérum d'homme, atteint d'urémie : pas d'agglutination.
26. Sérum de femme, atteinte de grippe : pas d'agglutination.
27. Sérum d'homme, 30 ans, atteint de pneumonie : pas d'agglutination.
28. Sérum d'homme, 60 ans, atteint d'artério sclérose : pas d'agglutination.
29. Sérum d'homme, 39 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
30. Sérum d'homme, 17 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
31. Sérum d'homme, 48 ans, atteinte d'anévrysme de l'aorte : pas d'agglutination.
32. Sérum de femme, 22 ans, atteinte de fièvre typhoïde (n'agglutinant pas encore le bacille d'Eberth) : pas d'agglutination.
33. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
34. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
35. Sérum d'homme, atteint de leucémie lymphatique : pas d'agglutination.
36. Sérum d'homme, atteint d'insuffisance mitrale : pas d'agglutination.
37. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
38. Sérum de femme, atteinte de néphrite chronique, urémie : pas d'agglutination.
39. Sérum d'homme normal : pas d'agglutination.
40. Sérum de femme, atteinte de chlorose : pas d'agglutination.
41. Sérum de femme, 51 ans, atteinte de névropathie : pas d'agglutination.

D'après notre statistique la propriété d'un sérum d'agglutiner les globules lavés d'un sujet normal n'est pas rare, puisque nous l'avons rencontrée chez 60,9 % des 105 malades dont nous avons examiné le sérum.

Nous ne l'avons pas rencontrée chez les individus normaux, mais nous ne voulons pas en conclure qu'elle ne puisse exister chez eux. Ascoli dit d'ailleurs avoir observé le fait, de même Pace. Cette propriété agglutinante

très spéciale ne semble guère influencée par l'âge; sur douze malades âgés de plus de 60 ans, nous la trouvons dans la proportion de 7 contre 5, qui ne diffère pas de celle relevée pour les individus plus jeunes.

D'après nos constatations, il n'y a pas de maladie où elle soit absolument constante, ainsi elle se rencontre dans la chlorose (DONATH), elle y peut aussi faire défaut comme nous l'avons constaté, de même dans la fièvre typhoïde où elle existait dans trois de nos cas et manquait dans trois autres. Dans la tuberculose on la relève fréquente, puisqu'elle existe dans 71,8 % des cas chez 32 tuberculeux avérés et dans 5 sur 6 chez des sujets suspects de tuberculose, alors que chez les non tuberculeux *cliniquement* la proportion est seulement de 53,9 %.

Les auteurs italiens ont insisté sur la fréquence de la propriété agglutinante dans le paludisme. Nous avons déjà cité les recherches de LO MONACO et PANICHI. GRIXONI, qui a examiné le sang de 130 malades, considère la propriété agglutinante comme presque exclusivement limitée au sang des paludéens. Ces résultats doivent probablement tenir aux conditions du milieu hospitalier dans lesquelles ces observations ont été faites.

RÔLE JOUÉ PAR LES GLOBULES DANS LE PHÉNOMÈNE DE L'AGGLUTINATION.

Le sérum d'un malade peut agglutiner énergiquement les globules d'un individu normal et être sans aucune action sur les globules d'un autre malade. C'est là un fait que nous avons constaté bien des fois. Une question se pose aussitôt : un sérum, agglutinant les globules normaux, est-il capable d'agir sur les globules d'un individu ayant lui-même un sérum agglutinant. Sur huit expériences que nous avons faites avec des sérums et des globules réunissant ces conditions, six fois le résultat a été négatif, deux fois positif, le sérum agglutinant les globules.

Ces réactions sont évidemment régies par des causes qui nous échappent.

Deux sérums, provenant de deux tuberculeux cavitaires, agglutinant tous deux énergiquement les globules normaux sont essayés sur les globules de quatre tuberculeux que nous désignerons par les lettres A. B. C. D. Ces deux sérums se comportent exactement de même : ils agglutinent les globules de A et C, sont sans action sur ceux de B et D.

Pourquoi ces différences entre les sérums et les globules de malades atteints de mêmes lésions?

Malgré de nombreuses recherches, il nous a été impossible de percer cette obscurité et d'établir une relation entre telle manière d'être du sérum

ou des globules et tel ou tel état (fièvre, amaigrissement, hémorrhagies, etc.). Il ne semble pas non plus exister de rapport entre la propriété agglutinante et la composition du sang. Un individu peut avoir un sérum très agglutinant, un nombre de globules rouges et blancs normal et un équilibre leucocytaire parfait.

On peut donc simplement dire, pour le moment, que les individus malades se comportent au point de vue du mode de réaction de leur sérum sur leurs globules comme les individus d'une espèce animale vis-à-vis des individus d'une autre espèce.

Ajoutons, en terminant ce chapitre, que nous avons inutilement cherché (dans un petit nombre de cas il est vrai) en mélangeant des sérums *la propriété précipitante,* fait qui n'a pas lieu de surprendre celle-ci étant jusqu'à présent considérée comme propre au sérum des animaux artificiellement préparés par des injections préalables de sérum.

Action iso-lysinante du sérum humain.

Le sérum de malades, agissant *in vitro* sur les globules d'un autre individu, peut, dans certains cas, amener la destruction des hématies, être hémolysant, iso-lysinant.

Les faits de ce genre, publiés jusqu'à présent, sont encore peu nombreux. Déjà en 1892, Maragliano a signalé que le sérum de quelques malades, des chlorotiques en particulier, pouvait être globulicide et Ascoli a observé l'hémolyse des globules normaux avec le sérum d'un typhique.

Nous-mêmes avons publié plusieurs cas de sérums humains iso-lysinants. Nos recherches dans cette voie ont aujourd'hui porté sur 30 sérums et sur 14 liquides pathologiques, 9 pleurésies, 5 ascites.

Notre technique a toujours été la même : emploi exclusif de globules préalablement lavés dans la solution salée physiologique. Séjour à l'étuve pendant une à deux heures du mélange sérum et globules. Examen de contrôle fait avec un tube témoin contenant un mélange fait dans les mêmes proportions, mais dont le sérum avait été au préalable chauffé pendant 15 minutes à 58°.

Voici d'abord l'exposé de nos expériences :

1. Homme. — Tétanos.

Sérum : 1 c.c.

Globules normaux : 1 goutte.

Séjour à l'étuve : 1 heure. — Hémolyse totale.

Même expérience en employant les globules d'un autre individu normal. Même résultat.

Mêmes expériences avec le sérum chauffé préalablement à 58° : aucune hémolyse.

Sauf indications contraires, toutes les expériences ont été faites en utilisant les mêmes proportions et dans les mêmes conditions; nous jugeons inutile de donner pour chacune le protocole.

2. Homme. — Œdème aigu du poumon. Mort avec hémoglobinurie.

Hémolyse presque totale en une heure d'étuve.

Aucune hémolyse avec le sérum chauffé à 58°.

3. Femme. — Anémie, lymphadénome.

Très forte hémolyse. Avec les globules d'un autre individu normal, hémolyse moins forte; aucune hémolyse par le sérum chauffé.

4. Homme. — Cirrhose hépatique.

Sérum,	8 gouttes.
Solution de NaCl à 7 ‰,	10 gouttes.
Globules normaux,	1 goutte.

Très forte hémolyse. Même expérience avec les globules d'un autre individu normal : hémolyse moins forte.

Pas d'hémolyse par le sérum chauffé.

5. Homme. — Pleurésie hémorragique probablement tuberculeuse.

Forte hémolyse. Même résultat avec les globules d'un autre individu normal.

Pas d'hémolyse par le sérum chauffé.

6. Homme. — Paralysie générale.

Aucune hémolyse après deux heures d'étuve.

7. Femme. — Eclampsie puerpérale.

Aucune hémolyse après deux heures d'étuve.

8. Femme. — Cancer du foie secondaire à un cancer de l'estomac.

Forte hémolyse.

Rien avec le sérum chauffé.

9. Homme. — Hémophilie.

Aucune hémolyse en une heure d'étuve.

10. Homme. — Cancer de l'estomac.

Forte hémolyse en une heure d'étuve.

Pas d'hémolyse par le sérum chauffé.

11. Homme normal.

Aucune hémolyse en deux heures d'étuve.

12. Homme. — Pneumonie, peut être caséeuse (l'autopsie n'a pu être faite).

Très forte hémolyse en une heure d'étuve.

Aucune hémolyse par le sérum chauffé.

Avec les globules d'un autre individu normal, mêmes résultats.

13. Femme. — Fièvre typhoïde.

Hémolyse totale.

Pas d'hémolyse par le sérum chauffé.

14. Homme. — Tuberculose pulmonaire.

Hémolyse totale.

Rien par le sérum chauffé.

15. Femme. — Chlorose.

Aucune hémolyse.

16. Homme. — Pneumonie.

Hémolyse légère en une heure d'étuve.
Aucune hémolyse par le sérum chauffé.
17. Femme. — Chlorose.
Hémolyse totale.
Rien avec le sérum chauffé.
18. Femme. — Chlorose.
Aucune hémolyse.
19. Femme. — Grossesse, albuminurie.
Aucune hémolyse.
20. Femme. — Chlorose.
Hémolyse totale en une heure d'étuve.
Aucune hémolyse par le sérum chauffé.
21. Homme. — Saturnin.
Aucune hémolyse.
22. Femme. — Cancer du sein.
Aucune hémolyse.
23. Homme. — Pneumonie; quatre jours après la défervescence, hémolyse légère.
Aucune hémolyse par le sérum chauffé.
24. Femme. — Chlorose.
Aucune hémolyse.
25. Homme. — Purpura.
Hémolyse totale en une heure d'étuve.
Aucune hémolyse par le sérum chauffé.
26. Homme. — Saturnisme.
Aucune hémolyse.
27. Femme. — Néphrite.
Aucune hémolyse.
28. Homme. — Pneumonie.
Hémolyse très légère.
Aucune hémolyse par le sérum chauffé.
29. Homme. — Gigantisme, tuberculose, glycosurie.
Aucune hémolyse.
30. Homme. — Splénomégalie primitive.
Aucune hémolyse.

Le sérum du N° 20 a été réexaminé un mois plus tard, le sérum du N° 25 après un intervalle de 15 jours, les résultats ont été les mêmes : ces deux sérums étaient encore hémolysants pour les globules normaux. La propriété hémolysante vis-à-vis des globules normaux peut encore se rencontrer dans certains exsudats pathologiques, liquides de pleurésie ou d'ascite.

Liquides de pleurésie.

1. Pleurésie hémorrhagique probablement tuberculeuse.

Liquide pleural 1. c.c.
Globules normaux 1 goutte.

Hémolyse totale en une heure d'étuve.
Même expérience avec le liquide chauffé à 58° : résultat négatif.

2. Pleurésie hémorrhagique : cancer du poumon secondaire à un cancer du sein.
Aucune action sur les globules d'un individu normal.

3. Pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse.
Hémolyse légère.

4. Pleurésie séro-fibrineuse, cancer du sein récidivé.
Aucune action sur les globules normaux.

5. Liquide séro-fibrineux : hydrothorax chez une cardiaque.
Très légère hémolyse.

6. Pleurésie séro-fibrineuse.
Aucune hémolyse.

7. Hydrothorax chez un cardiaque.
Aucune hémolyse.

8. Pleurésie hémorrhagique, cancer du poumon.
Aucune hémolyse.

9. Pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse.
Aucune hémolyse.

LIQUIDES D'ASCITE.

10. Ascite cancéreuse; liquide séro-fibrineux.
Aucune hémolyse.

11. Ascite cancéreuse; liquide hémorrhagique.
Aucune hémolyse.

12. Liquide séro-fibrineux, anémie, lymphadénome.

29 novembre 1901. Ascite 3 c.c.
Globules normaux 1 goutte.

Hémolyse presque totale en une heure d'étuve.

Même expérience avec le liquide chauffé, aucune hémolyse.

11 décembre. Hémolyse beaucoup plus faible.

7 et 16 janvier 1902. Hémolyse très forte.

12 févriér. hémolyse très faible.

13. Liquide séro-fibrineux et cirrhose hépatique.

6 janvier. hémolyse presque totale en une heure d'étuve.

Même expérience avec le liquide chauffé : pas d'hémolyse.

12 février. Hémolyse faible.

14. Liquide séro-fibrineux. Néphrite.
Aucune hémolyse.

Si nous résumons ces recherches, nous voyons que sur trente sérums seize détruisaient *in vitro* les globules d'un individu normal (dont deux faiblement). Cinq fois nous avons controlé l'action hémolysante en employant des globules d'un deuxième individu normal; les résultats ont été les mêmes avec des différences seulement dans l'intensité de l'hémolyse obtenue.

On pourrait s'étonner du nombre relativement considérable de sérums iso-lysinants que nous avons trouvés, nous ferons remarquer que presque

tous les sérums étudiés provenaient de malades atteints d'affections graves et dont le sérum était supposé par nous iso-lysinant.

Sur 15 exsudats pathologiques, cinq étaient hémolysants, trois pleurésies, deux ascites. Trois de ces liquides (pleurésie n° 1, ascites n^os^ 12 et 13) provenaient de malades dont le sérum fut aussi examiné et qui était également hémolysant.

Dans tous les cas, sans aucune exception, le chauffage préalable à 58° du sérum ou de l'exsudat a fait disparaître la propriété globulicide (1).

Quelle action exercent sur les globules des malades ces différents liquides hémolysants pour les globules normaux? A priori, le sérum doit être inoffensif pour ses globules, s'il en était autrement on aurait obtenu déjà par coagulation un sérum laqué. En fait, nous avons pu constater plusieurs fois qu'un sérum très globulicide pour les hématies normales était inoffensif pour ses globules.

De même, le liquide pleural du n° 1, extrêmement hémolysant, n'amenait aucune modification des globules du malade. Les liquides d'ascite n^os^ 12 et 13 se comportaient de même à l'égard de leurs hématies respectives. Bien plus en expérimentant avec ces deux liquides, nous avons vu que les globules du n° 12 n'étaient pas altérés par le liquide du n° 13 et réciproquement. Il semble donc que ces globules aient acquis une sorte d'immunité. Nous avons déjà signalé des faits du même ordre à propos des sérums iso-agglutinants.

Doit-on attribuer la propriété iso-hémolysante à l'intervention d'une substance nouvelle, d'une iso-sensibilisatrice dont on est en droit de supposer ici l'existence? Si un liquide, sérum ou exsudat, a perdu ses propriétés par le chauffage à 58° et qu'il contient une iso-sensibilisatrice, on doit pouvoir le réactiver en lui rendant une alexine neuve.

En d'autres termes, prenons un de nos liquides chauffés, devenu inactif, additionnons-le d'un sérum humain non hémolysant pour l'homme, hémolysant pour le lapin (contenant donc de l'aléxine) nous aurons reconstitué par ce mélange un liquide analogue au liquide chauffé.

Nous citerons le protocole d'une de ces expériences.

---

(1) M. BARD (de Genève), (Soc. biol. 16 février 1901) à la suite de recherches très intéressantes sur l'hémolyse par les liquides pleuraux et ascitiques a pensé que l'hémolyse était un élement de diagnostic de la nature cancéreuse de l'affection causale. Nous ne croyons pas que l'on puisse baser un diagnostic semblable sur l'hémolyse seule, car nous avons vu d'une part des exsudats cancéreux dépourvus de toute action hémolysante pour les globules de ces malades et pour les globules normaux et d'autre part nous avons vu des exsudats non cancéreux avoir un pouvoir hémolysant.

Liquide d'ascite du N° 13 chauffé à 58°	1 c.c.
Sérum alexinant	1 c.c.
Globules normaux	1 goutte.

Très forte hémolyse après une heure d'étuve.

Ascite chauffée et sérum alexinant expérimentés isolément étaient sans action sur les globules normaux, réunis ils deviennent hémolysants, il semble donc bien que le liquide d'ascite contenait une iso-sensibilisatrice capable d'actionner l'aléxine du sérum.

Nous avons cité cette expérience; c'est la seule dont le résultat fut positif. En effet, dans huit autres cas la recherche conduite de façon identique est restée absolument négative. Liquide pleural N° 1 — ascite N° 12. — Sérums N^{os} 1, 10, 12, 19, 23, 5.

Pensant que peut être dans le mélange à parties égales de sérum hémolysant chauffé et de sérum alexinant manquait un certain degré de proportionnalité nécessaire entre l'alexine et la sensibilisatrice supposée (1), on a fait aussi l'expérience suivante avec le sérum N° 17, fortement hémolysant à l'état frais.

1er tube,	18	gouttes de	sérum	alexinant	+ 4	gouttes de	sérum	chauffé.
2e »	18	»	»	»	+ 8	»	»	»
3e »	18	»	»	»	+ 12	»	»	»
4e »	18	»	»	»	+ 16	»	»	»

A chacun de ces tubes fut ajoutée une goutte d'émulsion de globules. Après séjour à l'étuve, aucune hémolyse n'apparut.

Ces diverses expériences interdisent donc d'attribuer, semble-t-il, à une iso-sensibilisatrice la propriété hémolysante constatée dans ces sérums. On peut cependant dire que l'existence d'une semblable substance n'est pas ici une simple vue de l'esprit, puisque nous avons pu démontrer son existence dans un cas.

Ces liquides (sérums et exsudats), ont, d'autre part, une autre propriété curieuse, celle d'exercer lorsqu'ils ont été chauffés une action anti-hémolysante très nette.

Lorsqu'on ajoute à un de ces sérums iso-lysinants une certaine quantité du même sérum rendu préalablement inactif par la chaleur, l'hémolyse obtenue est fortement diminuée ou même complètement supprimée.

Expérience 1.

Sérum N° 20.

Sérum frais	5 gouttes.
Eau salée	15 gouttes.
Globules normaux	1 goutte.

(1) NEISSER et WECKSBERG : Münchener medicin. Wochenschrift, 1901, N° 18.

Hémolyse rapide et forte.

Sérum frais	5 gouttes.
Sérum chauffé à 58°	15 gouttes.
Globules normaux	1 goutte.

Pas d'hémolyse.

Cette action empêchante du sérum chauffé est maxima quand on fait l'expérience en deux temps : 1° mélange de sérum chauffé et de globules; 2° addition après une certaine durée de contact du sérum frais.

Expérience 2.

Liquide d'ascite du N° 12.

Liquide chauffé	1 c.c.
Globules normaux	1 goutte.

3/4 d'heure d'étuve; puis on ajoute 1 c.c. de liquide frais.

Pas d'hémolyse après une heure d'étuve.

Expérience 3.

Liquide d'ascite du N° 13.

Liquide chauffé	1 c.c.
Globules normaux	1 goutte.

3/4 d'heure d'étuve; puis on ajoute 1 c.c. de liquide frais.

Pas d'hémolyse après une heure d'étuve.

Expérience 4.

Liquide pleural du N° 1.

Liquide chauffé	1 c.c.
Globules normaux	1 goutte.

1 heure d'étuve ; on ajoute 1 c.c. de liquide frais.

Pas d'hémolyse après 3/4 d'heure d'étuve.

Expérience 5.

Sérum du N° 8.

Sérum chauffé	1 c.c.
Globules normaux	1 goutte.

Contact à l'étuve, une heure ; on ajoute 1/2 c.c. de sérum frais.

Pas d'hémolyse.

Expérience 6.

Sérum du N° 5.

Sérum chauffé	12 gouttes.
Globules normaux	1 goutte.

Contact pendant 1/2 heure; on ajoute 12 gouttes de sérum frais.

Pas d'hémolyse.

Expériences 7 et 8 faites avec les sérums 12 et 14. Même technique, mêmes résultats, sauf pour le N° 14, où l'hémolyse n'est pas complètement supprimée, mais seulement très diminuée.

Cette action empêchante du sérum chauffé doit tenir à une modification globulaire directe, car le mélange préalable du sérum chauffé et du sérum frais ne semble pas nécessaire.

Expérience 9.

Sérum du No 20.

Sérum chauffé 15 gouttes.
Globules normaux 1 goutte.

Contact à l'étuve pendant une heure. Les globules sont alors repris par la centrifugation, lavés et soumis à l'action de 15 gouttes de sérum frais. Pas d'hémolyse.

Nous avons vu à propos de l'hémolyse des globules du lapin qu'il existait des relations étroites entre le nombre des leucocytes, plus exactement des mononucléaires et l'intensité du pouvoir hémolysant.

Il était intéressant de chercher qu'elle était la composition leucocytaire du sang quand le sérum est iso-hémolysant.

Pour neuf sérums, quatre hémolysant les globules normaux, cinq, non hémolysants, on a fait un examen du sang et déterminé le chiffre des globules rouges et blancs et les variétés de ces derniers. Il résulte de ces recherches qu'il n'existe pas de rapport entre les variations du nombre des leucocytes ou de leurs variétés et l'existence ou la non existence de la propriété iso-hémolysante.

Sérums	Hémolysant = H Non hémolysant = O	Glob. rouges	Leucocytes	Polynucléaires neutrophiles	Eosinophiles	Mononucléaires non granuleux
No 20.	H	3,000,000	4,000	64 0/0	2,4 0/0	33,4 0/0
No 21.	O	2,760,000	5,600	64,7	5,5	29,5
No 22.	O	3,280,000	8,000	69,2	8	22,8
No 23.	H	3,260,000	14,200	77,5	0,3	22
No 24.	O	3,400,000	6,000	68,5	1	29,9
No 25.	H	3,200,000	5,200	67	2	30,9
No 26.	O	3,900,000	3,000	70,2	0,5	29
No 28.	H	3,130,000	16,800	82,8		17,1
No 29.	O	3,720,000	3,200	65,9	2	31

Considérations générales.

Si nous essayons de résumer et de rapprocher les notions acquises par toutes ces expériences, nous voyons que le sérum humain peut contenir en quantité ou intensité variable des substances multiples capables d'agir les unes sur les globules du lapin(1) (propriétés normales), les autres sur les globules d'autres individus (propriétés anormales).

Ces substances se divisent en agglutinines, résistantes à la chaleur

(1) Et de beaucoup d'autres animaux non étudiés ici bien entendu.

de 58°, hémolysines qui toutes sont détruites à la température de 58°, anti-hémolysines enfin, non vulnérables par le chauffage.

Agglutinines.

D'après les expériences rapportées ci-dessus, il semble que la propriété anormale du sérum d'agglutiner les globules d'un autre individu soit attribuable à une substance spéciale, différente tout au moins de celle qui agit sur les globules du lapin. L'origine de cette propriété nous échappe totalement, mais son degré de fréquence, ses caractères, les notions que nous possédons sur les agglutinines en général permettent de hasarder à ce sujet deux hypothèses. Ou bien il faut voir dans cette propriété la manifestation tardive d'une résorption antérieure de nombreux stromas, résorption spontanée qui serait analogue aux résorptions artificielles provoquées par Ehrlich et Morgenroth dans leurs expériences.

Ou bien l'apparition dans les humeurs d'agglutinines spécifiques (pour le bacille d'Eberth, le bacille de Koch, etc.) entraînerait une modification des propriétés agglutinantes normales et un sérum sans action sur les globules qu'il véhicule deviendrait capable d'agir sur les globules d'un autre sujet brusquement transportés dans un milieu très différent du leur.

Le fait que nous avons signalé que l'agglutination des globules humains s'obtient avec des sérums très agglutinants pour le lapin, serait une indication dans ce sens.

Hémolysines.

L'action destructive exercée sur les *globules du lapin,* est absolument analogue à celle qu'exercent tant de sérums d'animaux sur les globules d'autres animaux. Sa disparition par le chauffage à 58° permet de l'attribuer à une alexine. Celle-ci est peut-être aidée dans son action par une sensibilisatrice naturelle. Les variations importantes qu'on peut relever entre les différents sérums dans leur pouvoir hémolysant, semblent en rapport avec la composition leucocytaire du sang.

L'action hémolysante exercée par certains sérums humains pathologiques sur les *globules d'hommes normaux,* est beaucoup plus obscure dans sa pathogénie. Remarquons d'abord que les sérums qui sont doués de ce pouvoir sont tous vulnérables par la chaleur, la substance qui agit dans ces cas peut donc être l'alexine du sérum normal ayant acquis des propriétés nouvelles, grâce à la présence d'une sensibilisatrice appropriée, d'une iso-sensibilisatrice. Une semblable combinaison est théoriquement possible,

elle l'est aussi quelquefois en fait, puisque nous avons pu dans un cas réactiver un liquide isolysinant chauffé en l'additionnant de sérum neuf non isolysinant. Mais dans tous les autres cas, au nombre de huit, où nous avons fait la même recherche, il nous a été impossible de déceler une iso-sensibilisatrice. Pour expliquer tous ces faits, il faut admettre une des hypothèses suivantes :

Ou bien l'alexine du sérum pathologique en question agit sur les globules normaux sans l'intermédiaire d'une sensibilisatrice, d'un fixateur approprié, hypothèse qui n'est guère conciliable avec les données que nous avons actuellement sur le mode d'action des sérums spécifiques.

Ou bien une iso-sensibilisatrice existe, mais le mode de recherches adopté n'a pu la mettre en évidence. (Remarquons cependant que ce mode de recherches nous a donné une fois un résultat positif.) En effet, on peut supposer ceci : quand nous faisons un mélange de sérum iso-lysinant chauffé et de sérum iso-lysinant, mais contenant son alexine, nous réalisons un mélange très complexe, c'est-à-dire une iso-sensibilisatrice supposée + une alexine, mais aussi une anti-hémolysine, existant dans le sérum iso-lysinant chauffé + une anti-hémolysine existant dans le sérum alexinant(1). Il est possible que additionnées les anti-hémolysines deviennent suffisantes pour neutraliser l'iso-sensibilisatrice supposée.

Ou bien enfin, l'hémolyse produite est due à d'autres substances que les alexines et sensibilisatrices observées dans les sérums des animaux. Ces produits globulicides en circulation peuvent chez des malades être d'origine variée microbienne, toxique ou autotoxique. Le fait qu'ils sont détruits à 58° permet de penser qu'ils doivent être rangés dans la catégorie des ferments. On sait d'ailleurs, que parmi les lysines d'origine bactérienne, par ex., si certaines résistent à la température de 58° (streptocolysine) d'autres y sont détruites (staphylolysine). Il est probable qu'aucune de ces hypothèses ne doit être exclusive et que parmi les faits que nous avons rapportés de sérums iso-lysinants, tous ne doivent pas être justiciables de la même explication. La dernière hypothèse que nous avons émise, celle de la pluralité des substances globulicides cadrerait bien avec ce que nous savons sur la possibilité du passage dans le milieu sanguin d'une quantité de produits variés d'origine endogène ou exogène, parmi lesquels il ne serait pas surprenant de rencontrer des substances globulicides.

---

(1) Les recherches de BESREDKA tendent à faire admettre l'existence constante dans le sérum humain d'auto-anti-sensibilisatrice. Annales Institut PASTEUR, octobre 1901.

Anti-hémolysines.

Nous avons vu que le sérum humain chauffé exerce une action anti-hémolysante très nette, lorsqu'on le mélange au sérum frais. Cette action anti-hémolysante, on l'observe quand on étudie l'hémolyse normale des globules du lapin, on la retrouve beaucoup plus intense quand on étudie les sérums iso-lysinants.

La diminution ou la suppression de l'hémolyse est-elle due à l'intervention d'une substance spéciale, d'une anti-hémolysine neutralisant ou l'alexine ou une sensibilisatrice? C'est l'explication la plus naturelle et qu'on a tendance à adopter. Cependant, quand on examine de près ces faits, un doute s'élève surtout en ce qui concerne l'hémolyse des globules humains par nos sérums iso-lysinants. Que voit-on en effet?

1° L'addition à un sérum iso-lysinant d'une quantité égale du même sérum chauffé peut supprimer complètement l'hémolyse des globules normaux. (Expérience A.)

2° Des globules normaux traités par un sérum iso-lysinant chauffé deviennent résistants et ne sont plus détruits par le sérum iso-lysinant frais (1). (Expérience B.)

Il faudrait donc admettre l'intervention d'une anti-hémolysine puissante capable de neutraliser une hémolysine à doses égales de sérum (on sait que les anti-hémolysines agissent ordinairement dans des proportions beaucoup moindres, 1/8 environ) capable même de se fixer sur les globules pour les rendre résistants. La chose est possible; il faut cependant peut-être tenir compte d'un autre facteur qui entre ici en jeu, nous voulons dire l'agglutination. Dans l'expérience A, nous obtenons un mélange dans lequel se sont additionnées les agglutinines (agglutinine du sérum chauffé + agglutinine du sérum non chauffé) tandis que l'hémolysine (sensibilisatrice intervenant ou non) a été au contraire diluée une fois.

Dans l'expérience B, les globules normaux soumis au sérum iso-lysinant chauffé sont fortement agglutinés et c'est sur ces globules agglutinés que va agir le sérum iso-lysinant frais. On peut alors se demander si dans ces expériences *in vitro* l'agglutination des globules ne joue pas un rôle de préservation, les globules agglutinés étant dans des conditions telles qu'ils offrent au sérum une surface de contact qui peut être énormément plus petite que celle qu'ils présentent quand ils ne sont pas agglutinés.

---

(1) Il faut ajouter que cette action protectrice n'est pas spéciale au sérum chauffé vis-à-vis du *même* sérum frais, qu'elle n'est même pas spéciale aux sérums iso-lysinants, mais que d'autres sérums (irrégulièrement d'ailleurs) peuvent aussi modifier les globules normaux de telle sorte qu'ils ne soient plus détruits par un sérum iso-lysinant.

Cette question semble insoluble, car le chauffage prolongé à une température élevée (65—70°), qui détruit les agglutinines, détruirait aussi les anti-hémolysines; de même la limite d'épuisement des agglutinines, leur limite de résistance aux dilutions progressives, pourraient être proportionnelles à celles des anti-hémolysines. Aussi de ce qu'un sérum aurait cessé en même temps d'être agglutinant et anti-hémolysant, on n'en pourrait conclure à une identité d'origine pour ces deux phénomènes.

Pour non résolue, la question méritait, croyons-nous, d'être posée. Nous pouvons ajouter un dernier fait à cette discussion : ces globules humains normaux soumis à un sérum chauffé, qui les immunise en quelque sorte contre l'action d'un sérum iso-lysinant, sont devenus beaucoup plus résistants à l'action osmotique des solutions salées hypotoniques. Nous citerons une de ces expériences :

1er tube. — Solution de NaCl à 3,5 °/oo.

On laisse tomber dans le liquide une goutte de globules humains préalablement lavés; la destruction est presque instantanée, la diffusion d'hémoglobine à peu près totale; quelques globules seulement gagnent le fond du tube.

2me tube. — Même solution.

Mêmes globules, mais soumis préalablement à l'action d'un sérum iso-lysinant chauffé à 58°, puis lavés dans la solution salée à 7 °/oo. Ces globules sont agglutinés mais en grains séparés.

Les globules gagnent le fond du tube; après une heure la diffusion d'hémoglobine est très faible, le liquide est à peine teinté de jaune; après 24 heures l'hémolyse n'a pas augmenté.

A la fin de cette étude sur les propriétés hémolysantes normales et anormales du sérum humain, il nous faut nous demander quel rôle on peut vraisemblablement attribuer dans la production de certaines anémies, de certaines déglobulisations aux substances dont nous avons décelé la présence dans le sérum de certains malades. Laissant de côté actuellement tout ce qui a trait à l'hémolyse des globules du lapin nous ne retiendrons que les sérums iso-lysinants.

Rappelons que ceux-ci détruisent les globules normaux à l'étuve et sont sans action sur les globules du malade lui-même, quelquefois aussi sur les globules d'un autre malade dont le sérum est également iso-lysinant, que chauffés à 58° ils perdent complètement leurs propriétés et qu'alors ils sont capables d'entraver en totalité ou en partie l'action iso-lysinante d'un sérum frais.

Le fait important est que ces sérums destructeurs des globules normaux sont sans action sur les globules des malades.

Quelle qu'en soit l'explication il n'est pas surprenant et ne signifie

pas que dans les vaisseaux ne s'est effectuée aucune destruction lente de globules attribuable à ces substances. En effet, lorsque nous prélevons par piqûre une goutte de sang à un semblable malade, nous obtenons des globules qui ont été soumis à l'action de ces substances globulicides et n'ont pas été détruits. Quoi d'étonnant qu'ils ne le soient pas *in vitro*. Est-ce à dire que tous les globules ont été résistants?

On sait que pour un même sang tous les globules n'ont pas une résistance égale et que les globules jeunes sont moins fragiles, il est possible dès lors que nous ayons affaire à ces derniers. Ou bien les globules actuellement en circulation ont subi une immunisation (nous ne soulèverons pas la question de savoir si cette immunisation est directement *globulaire* ou si elle tient à la présence ou à l'apparition de substances anti-hémolysantes dans le sang).

Nous avons eu dans un fait resté isolé et très curieux qu'il nous a été donné d'observer un commencement de confirmation de ces suppositions. Un homme atteint de méningite tuberculeuse(1) fournit par ponction lombaire un liquide céphalo-rachidien rose contenant de l'hémoglobine.

Or, ce liquide essayé *in vitro* sur les globules de ce malade les détruisait et cette hémolyse ne pouvait être attribuée à une modification isotonique, le liquide chauffé à 58° étant sans action sur les globules. Voici donc un fait où une humeur de l'organisme (normalement sans aucune action sur les globules) contenait une substance, vulnérable par la chaleur hémolysante pour les globules de la circulation générale, c'est-à-dire les globules qui n'avaient pas été en contact avec elle(2).

Nous croyons donc difficile d'admettre que ces sérums iso-lysinants soient exclusivement nocifs pour les hématies d'un individu normal. D'autre part, nous les avons trouvés chez des malades atteints d'affections graves presque toutes connues comme plus ou moins déglobulisantes (cancer chlorose-pneumonie).

Sans vouloir leur faire jouer un rôle capital, il paraît légitime de ne pas en négliger l'importance comme facteur de production dans certains états anémiques, plus exactement dans certaines déglobulisations.

---

(1) Nous devons ce liquide à l'obligeance de notre ami TEISSIER, interne des hôpitaux, que nous remercions vivement.

(2) Examiné de nouveau quelques jours après, ce liquide céphalo-rachidien n'avait plus d'action sur les globules du malade; on peut se demander si les globules n'avaient pas été immunisés par les produits nocifs déversés lentement des méninges dans l'organisme. Le sérum du même malade, mis le même jour en présence des globules d'homme normal, les détruisait.

Bibliographie.

L. CAMUS et GLEY : *Action destructive du sérum d'anguille; immunisation.* C. R. ac. des sciences, 31 janvier 1898, et Archives de Pharmacodynamie, 1898.

BORDET : Ann. de l'Institut Pasteur, 1898 et 1900.

METCHNIKOFF : *L'immunité dans les maladies infectieuses.* Paris, 1901.

NOLF : Annales de l'Institut Pasteur, 1900.

ERLICH et MORGENROTH : Berlin. klin. Woch., 1900.

NEISSER et DOERING : *Zur Kenntniss, etc. des menschlichen Sera.* Berl. klin. Woch., 3 juin 1901.

MULLER, PAUL-THEODOR : *Ueber die Antihemol.* Centrallbl. für Bakt., 1901, p. 860.

J. CAMUS et PAGNIEZ : *Variabilité de l'alexine dans les sérums pathologiques; existence d'une substance anti-hémolysante dans le sérum humain.* C. R. Biologie, 6 juillet 1901.

LANDSTEINER : *Zur Kenntniss der Antifermentativen, etc.* Centr. für Bakt., 1900, Nos 10—11.

DONATH : *Zur Kenntniss der Agglutinirenden etc.* Wiener klinik. Woch., 1900, No 22.

LO MONACO e PANICHI : *Sul fenomeno del agglutinazione.* Acad. dei Lincei, 16 décembre 1900.

ASCOLI : *Isoagglutinine e isolysine.* Clinica medica, 1901, No 1.

J. CAMUS et PAGNIEZ : *D'un pouvoir agglutinant de quelques sérums humains vis-à-vis des hématies de l'homme.* C. R. Soc. biologie, 2 mars 1901.

GRIXONI : *L'agglutinazione del sangue malarico.* Gaz. degli Osped, 1901, No 57.

PACE : *Contributo alla conoscenza dei sieri emolitici.* Rivista critica di clinica med. Ott. 1901.

MARAGLIANO : *Semejologia e patol. del sangue.*

BESREDKA : *Les anti-hémolysines naturelles.* Annales de l'Institut Pasteur, 1901.

LAUNOIS, J. CAMUS et PAGNIEZ : *Des substances hémolysantes.* Presse médicale, 1902, No 7.

BARD (de Genève) : *Du diagnostic par l'hémolyse de la nature cancéreuse des pleurésies et des péritonites hémorrhagiques.* C. R. Biologie, 16 fév. 1901.

J. CAMUS et PAGNIEZ : *Recherches sur les propriétés hémolysantes du sérum humain.* C. R. soc. biologie, 17 mai 1902.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOULOUSE.

Toxicologie des métaux alcalino-terreux et du magnésium

PAR

MM. J. ALOY & E. BARDIER.

L'étude de la toxicologie des métaux ne constitue pas une question nouvelle. Elle remonte en réalité au travail de RABUTEAU(1), qui formula pour la première fois une loi de proportionnalité entre la toxicité des métaux et leur poids atomique. Depuis lors, beaucoup d'autres expérimentateurs ont cherché soit la toxicité d'un métal en particulier, soit d'un groupe de métaux. Mais ces expériences faites sur des *animaux différents* avec des sels à *acides différents,* ne sont pas comparables. En outre, les auteurs n'ont guère envisagé qu'un côté de la question, en s'en tenant exclusivement à la recherche de la dose toxique.

Dans l'action générale d'un métal, il n'y a pas en effet, que son pouvoir toxique à rechercher. Ce phénomène est plus complexe. En poussant plus loin l'analyse, en tenant compte des doses de métal, on ne tarde pas à reconnaître que trois cas principaux peuvent se présenter :

1° Ou bien l'influence du métal est en quelque sorte nulle sur l'être vivant dont la vitalité n'est pas sensiblement modifiée;

2° Ou bien le métal favorise son développement;

3° Ou bien il est plus ou moins nuisible.

(1) RABUTEAU : *Etude expérimentale sur les effets physiologiques des fluorures et des composés métalliques en général.* Th. pour le doct. en méd., Paris, 1867.

Les trois termes de cette action sont de la plus haute importance au point de vue pharmacologique, et méritent d'être étudiés successivement.

M. Ch. Richet(1) est le seul auteur, à notre connaissance, qui ait traité la question à ce point de vue général dans ses recherches consacrées à la toxicologie des métaux alcalins. C'est de son travail que nous nous sommes surtout inspirés pour poursuivre cette étude que nous voulons étendre aux métaux usuels. Nous résumerons dans ce mémoire les expériences que nous avons faites sur les métaux alcalino-terreux et le magnésium, qui ne saurait être séparé de ce groupe chimique.

Pour rendre nos expériences absolument comparables, pour éliminer le plus grand nombre de causes d'erreur, pour donner enfin à nos résultats la plus grande généralité possible, nous avons pris comme réactif, à l'exemple de M. Ch. Richet, un être mono-cellulaire. Pour les mêmes raisons que lui, nous avons choisi un des nombreux microbes qui font fermenter le lait. Les conditions de l'expérience sont ainsi des plus simples et l'observation se trouve dégagée de la multiplicité et de la complexité des phénomènes qui caractérisent les êtres supérieurs.

Il est utile de faire remarquer que nous nous sommes exclusivement servis des sels d'un même acide, en adoptant les chlorures qui offrent sur les autres sels de nombreux avantages tirés de leur stabilité et de leur solubilité. Au surplus, la toxicité ne peut être attribuée à l'acide chlorhydrique.

Nous avons dès lors isolé un microbe de la fermentation lactique et nous avons ensuite opéré toujours avec la même espèce conservée par cultures successives sur bouillon. On la maintenait de cette façon au même degré d'activité.

Ce microbe répond aux caractères suivants :

Caractères microscopiques(2). — Examiné en goutte suspendue, le microbe étudié se montre sous la forme d'un fin bâtonnet. Il présente des mouvements d'oscillation et de translation ; ces mouvements ne se font que très lentement.

Il se colore facilement et reste coloré par la méthode de Gram. Après coloration, il se montre sous la forme d'un fin bacille un peu plus long et

---

(1) Ch. Richet : *De l'action de quelques sels métalliques sur la fermentation lactique*. C. R. Ac. Sc., 1892, p. 1494. — Id. : *Action physiologique comparée des métaux alcalins*. Tr. du Laboratoire, 1893, t. II, p. 398. — Ch. Richet et A. Chassevant : *De l'influence des poisons minéraux sur la fermentation lactique*, C. R. 1893, p. 673.

(2) Notre excellent collègue M. Morel a bien voulu se charger de cette étude microscopique. Nous sommes heureux de lui adresser tous nos remerciements.

un peu plus volumineux que le microbe du rouget du porc. Ces bacilles sont souvent groupés en petits amas, ils sont alors habituellement disposés parallèlement les uns aux autres, en palissade.

Il ne forme pas de spores.

Cultures. — Sur gélatine, en plaque, ces colonies ne deviennent apparentes que le 5e, 6e jour. Elles se montrent sous l'apparence de très petites taches, arrondies, saillantes, transparentes, à peine visibles à l'œil nu. Les jours suivants, elles augmentent à peine de volume; la gélatine n'est jamais liquéfiée.

Sur gélatine, ensemencée par piqûre, le développement des colonies n'est possible que le 5e jour : on voit tout le long du trait d'inoculation des colonies d'aspect analogue à celles développées sur les plaques. En vieillissant, elles deviennent un peu plus volumineuses, perdent en partie leur transparence pour prendre une coloration faiblement jaunâtre.

Sur gélose, à 37°, les colonies ne sont visibles qu'au bout de 36 heures; elles sont plus fines, moins apparentes encore, mais plus blanchâtres que les colonies de pneumocoque.

Le lait est coagulé en moins de 36 heures. Il se forme un volumineux caillot, blanc, résistant, adhérent aux parois du tube; il est surmonté par une petite couche de sérum qui reste transparent.

Sur pomme de terre, glycérinée ou non, pas de développement apparent.

Technique.

La méthode générale consiste à faire fermenter du lait, toujours avec le même bacille en ajoutant aux différents échantillons des quantités variables de sels. Pour la plus grande exactitude possible, pour avoir des expériences parfaitement comparables, on doit opérer avec du lait toujours de même provenance, et des matras de même forme que l'on maintient à l'étuve pendant le même temps.

Chacune de nos expériences a été faite sur 50 c.c. de lait stérilisé, auquel nous ajoutions toujours la même quantité de solution métallique pour avoir toujours le même volume de liquide. La température de l'étuve était de 38°, et nous y maintenions les matras pendant 24 heures. Nous avons dosé l'acidité avec une solution décinormale de soude, en prenant comme indicateur coloré la phtaléine du phénol à 1 gr. pour 60 c.c. d'alcool. Cette réaction est très sensible. Les dosages étaient faits à la même température. Cette précaution est en effet indispensable si l'on rappelle, comme l'a très bien constaté M. Ch. Richet, comme nous l'avons vu également, que de deux échantillons de même lait, l'un froid, l'autre

soumis quelques instants à une température de 60 à 70°, ce dernier est moins acide par suite du départ d'une certaine quantité d'acide carbonique que détermine l'élévation de la température.

En définitive, notre méthode a été la même que celle suivie par M. Ch. Richet sur la toxicité des métaux alcalins.

Mais il convient de bien spécifier maintenant ce que nous entendons par *dose toxique*. M. Ch. Richet considère qu'il a atteint la dose toxique d'un métal, lorsque la quantité de chlorure employé diminue de moitié la fermentation lactique. Ceci suppose évidemment que l'activité du ferment est proportionnelle à la quantité d'acide produit. Cette hypothèse bien que très vraisemblable, n'est pas cependant absolument justifiée.

Voilà pourquoi nous avons cru devoir prendre une autre base d'appréciation que nous ferons connaître après avoir parlé de la marche générale de la fermentation en présence de nos sels métalliques.

Marche générale de la fermentation lactique en présence des métaux Ca, Ba, Str, Mg.

Quand on fait fermenter du lait en présence des métaux précédents, l'acidité du liquide mesurée après 24 heures, varie d'une façon assez régulière et peut être représentée par la courbe schématique suivante.

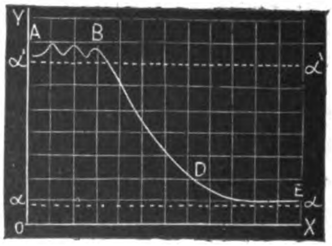


Fig. I. — Courbe schématique.

Prenons pour abscisses les quantités de métal, et pour ordonnées l'acidité produite, représentée par le nombre de c.c. de solution N/10 de soude.

Figurons sur $o\gamma$ les deux points de repère α et α',

α correspondant à l'acidité du lait témoin non ensemencé,

α' correspondant à l'acidité du lait employé ensemencé.

Cette courbe se décompose essentiellement en trois parties.

La première, A B, est située un peu au dessus de α'. Elle n'est pas régulière et présente une série d'oscillations particulières pour chaque métal.

La deuxième, B D, infléchie.

La troisième, enfin D E, devient sensiblement parallèle à α α, *sans jamais arriver à couper cette ligne.*

Comme au début de la courbe, on observe aussi de B à E quelques oscillations. Au lieu de s'infléchir régulièrement, la courbe se relève quelquefois légèrement. Mais ces oscillations sont assez faibles et proviennent certainement de différences restées méconnues dans les conditions de l'expérience. Peu importe d'ailleurs, puisque ces oscillations ne modifient nullement le type de cette courbe qui a toujours été le même dans toutes nos expériences.

L'interprétation de ce graphique semble à priori très facile.

Les doses correspondantes à A B, donnant une acidité plus grande que le lait seul, semblent donc exciter l'activité du ferment. M. CH. RICHET appelle ces doses *favorisantes*. Nous verrons tout à l'heure quelles réserves il convient de faire à ce sujet.

Les doses correspondantes à B D diminuent la production d'acide. Elles sont *ralentissantes*.

Les doses correspondantes à D E empêchent la fermentation. Elles sont *empêchantes*.

Mais dans l'influence d'un sel métallique sur la fermentation lactique, MM. CH. RICHET et CHASSEVANT ont remarqué que les doses empêchantes peuvent ne pas arrêter une fermentation en cours. Nous avons eu l'occasion de faire la même constatation dans nos recherches. Nous avions vu qu'après une fermentation de 24 heures, la neutralisation à la phtaléine par une solution titrée de soude, n'arrêtait pas la fermentation. Nos ballons remis à l'étuve donnaient une quantité d'acide presque égale à celle d'un ballon témoin. Nous avons eu alors l'idée de rechercher l'influence de la neutralisation faite avant l'ensemencement ou peu de temps après. Dans ces deux cas, la fermentation est très ralentie, et si en moyenne l'acidité de nos ballons témoins correspondait à 35 c.c. de solution N/10 de soude, celle des ballons neutralisés atteignait à peine 10 à 12 c.c., l'acidité normale du lait étant 8 ou 9.

Les doses qui paralysent une fermentation en cours, représentent pour nous le critérium de la toxicité. Nous les appellerons *doses toxiques*, ce qui ne veut pas dire que ces doses soient mortelles pour le microbe, les doses véritablement mortelles ou antiseptiques ne nous intéressant pas.

Détermination de la dose toxique.

Nous laissons la fermentation partir, et au bout de 8 heures nous ajoutons les doses de métal. Nous avons adopté ce mode opératoire, parce que nous avons vérifié qu'au bout de 8 heures la fermentation est en pleine activité et que nous évitons la coagulation, qui ne devient bien manifeste que vers la 12e heure, avec notre bacille.

Calcium.

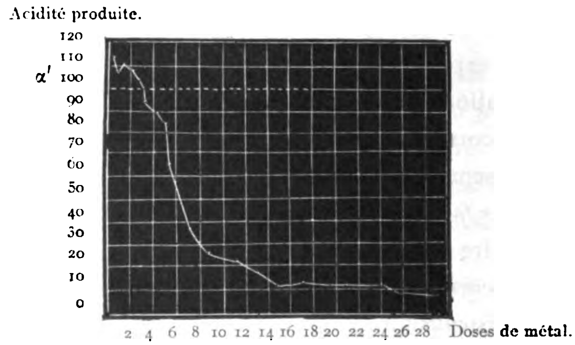


Fig. II. — *Données expérimentales.* — Courbe représentative de la fermentation.

DOSES FAVORISANTES (apparentes)		DOSES EMPÊCHANTES		DOSES RALENTISSANTES (déduites des précédentes)	DOSES TOXIQUES	
Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal.	Quantité de métal	Acidité
I		I		I	I	
0,36 gr.	111	5,6 gr.	51		15 gr.	30
0,72 »	108	8 »	33	»	20 »	18
1,8 »	110	10 »	22		25 »	12
2 »	107	12 »	17		30 »	16
3 »	100					
II		II		II	II	
0,7 gr.	106	8 gr.	24		20 gr.	19
1,4 »	111	10 »	17	2,8 gr. à 14 gr.	25 »	4
2,8 »	101	12 »	14		30 »	5
4 »	94	14 »	11		35 »	4
III		III		III	III	
0,3 gr.	102	10 gr.	24		20 gr.	14
1,2 »	107	12 »	19	3 gr. à 16 gr.	25 »	5
3 »	99	14 »	12		30 »	4
		16 »	10			
IV		IV		IV		
0,7 gr.	112					
1,4 »	108	12 gr.	12			
2,5 »	100	14 »	13	2,5 gr. à 12 gr.		
3,2 »	98	16 »	11			
5 »	74	18 »	11			

Baryum.

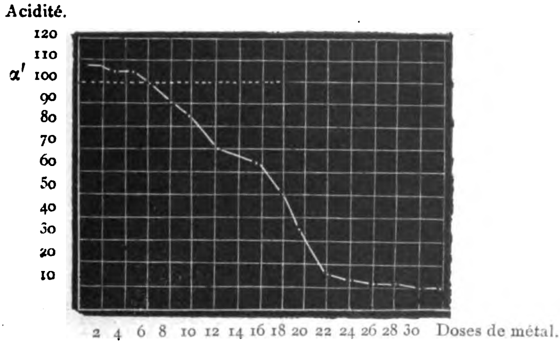


Fig. III. — *Données expérimentales.* — Courbe représentative de la fermentation.

DOSES FAVORISANTES (apparentes)		DOSES EMPÊCHANTES		DOSES RALENTISSANTES (déduites des précédentes)	DOSES TOXIQUES	
Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal	Quantité de métal	Acidité
I		I		I	I	
0,4 gr.	99	10 gr.	84		50 gr.	22
0,8 »	108	12 »	78	»	55 »	24
1,6 »	107	14 »	65		60 »	20
2,4 »	104	16 »	60		65 »	13
II		II		II	II	
0,4 gr.	106	12 gr.	74		60 gr.	18
1,6 »	111	14 »	60		65 »	16
2,4 »	102	16 »	52	»	70 »	8
4,6 »	104	18 »	39		75 »	6
7 »	98	20 »	27			
III		III		III	III	
1,2 gr.	107	18 gr.	30		60 gr.	14
2,4 »	112	20 »	18		70 »	13
4,8 »	106	22 »	15	6 à 26 gr.	75 »	6
6 »	100	24 »	12		80 »	6
6,5 »	95	26 »	11		85 »	5
IV		IV		IV		
2 gr.	105	20 gr.	13			
4 »	105	22 »	13			
5 »	106	24 »	11	6 à 24 gr.		
6 »	100	26 »	11			
7 »	94	28 »	10			

Strontium.

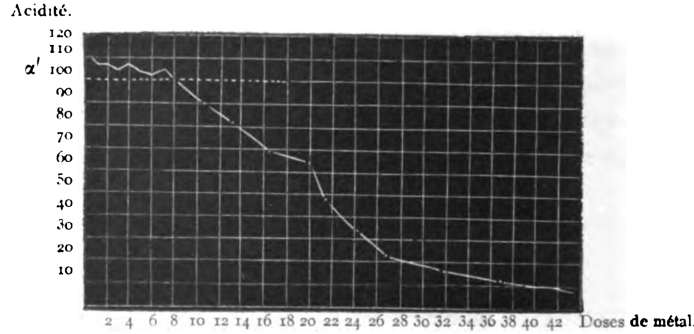


Fig. IV. — *Données expérimentales.* — Courbe représentative de la fermentatien.

DOSES FAVORISANTES (apparentes)		DOSES EMPÊCHANTES		DOSES RALENTISSANTES (déduites des précédentes)	DOSES TOXIQUES	
Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal	Quantité de métal	Acidité
I		I		I	I	
0,67 gr.	106	15 gr.	90		50 gr.	28
1,3 »	112	20 »	80	»	58 »	20
2,1 »	110	25 »	27		60 »	13
2,7 »	108	30 »	14		65 »	10
II		II		II	II	
0,3 gr.	108	20 gr.	52		60 gr.	19
1,2 »	113	25 »	21	7 à 35 gr.	65 »	12
2.4 »	111	30 »	16		70 »	11
4,6 »	102	35 »	10		75 »	8
7 »	104					
9 »	95					
III		III		III	III	
2 gr.	109	25 gr.	40		50 gr.	32
4 »	104	30 »	15	8 à 35 gr.	55 »	19
5 »	104	35 »	12		60 »	14
8 »	100	40 »	12		65 »	4
IV		IV		IV		
6 gr.	108	35 gr.	14			
8 »	101	40 »	12	8 à 40 gr.		
9 »	92	45 »	11			
10 »	90	50 »	10			

Magnésium.

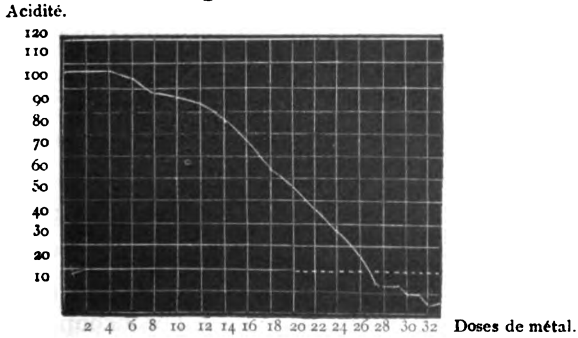


Fig. V. — *Données expérimentales.* — Courbe représentative de la fermentation.

DOSES FAVORISANTES (apparentes)		DOSES EMPÊCHANTES		DOSES RALENTISSANTES (déduites des précédentes)	DOSES TOXIQUES	
Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal	Quantité de métal	Acidité
I		I			I	
0,5 gr.	110	10 gr.	85		30 gr.	28
1 »	112	15 »	70		35 »	18
2 »	114	20 »	39		40 »	8
4 »	108	22 »	25		45 »	7
					50 »	6
II		II			II	
0,75 gr.	104	15 gr.	61		35 gr.	15
1 »	112	20 »	34		40 »	6
3 »	116	24 »	22		45 »	5
5 »	107	26 »	20		50 »	4
III		III		III	III	
2 gr.	110	20 gr.	29		35 gr.	12
4 »	107	25 »	21	6 à 30 gr.	40 »	6
6 »	102	30 »	14		45 »	4
8 »	95	35 »	12		50 »	4
IV		IV		IV		
2 gr.	112	25 gr.	18			
4 »	115	30 »	14	6 à 30 gr.		
6 »	106	35 »	10			
8 »	92	40 »	10			
10 »	87					

L'examen des courbes qui traduisent les résultats généraux de nos expériences montre bien l'influence des métaux considérés sur la fermentation lactique.

D'après ces faits on doit admettre l'existence : 1° de doses faibles qui paraissent favoriser l'activité du ferment; 2° de doses plus fortes et comprises entre des limites étendues qui ralentissent son action; 3° de doses élevées qui empêchent le développement du microbe; 4° de doses toxiques, beaucoup plus considérables que les précédentes qui arrêtent la fermentation en cours.

Si la marche générale de la fermentation est constamment la même, il existe cependant pour chaque cas particulier des différences de détail qu'il convient de signaler.

Ainsi pour le calcium, la partie du graphique correspondant aux doses favorisantes, est très courte et l'acidité diminue brusquement, dès que la dose du métal atteint 3 à 4 gr. par litre.

Les deux courbes relatives au baryum et au strontium sont beaucoup plus régulières et offrent entr'elles une grande ressemblance. Il en est de même pour la courbe du magnésium qui est très régulière. La partie du graphique, située au dessus de $\alpha' = 100$ est beaucoup plus élevée que pour les autres métaux.

Quant aux valeurs respectives des doses favorisantes, ralentissantes, empêchantes et toxiques, nous les reproduisons dans le tableau suivant qui résume les données de nos expériences.

Métaux	DOSES FAVORISANTES (apparentes)	DOSES RALENTISSANTES	DOSES EMPÊCHANTES	DOSES TOXIQUES
Ca	0 à 2,5 gr.	2,5 à 12 gr.	12 à 14 gr.	25 à 30 gr.
Ba	0 à 6 gr.	6 à 24 gr.	24 à 26 gr.	70 à 80 gr.
Str.	0 à 7 gr.	7 à 35 gr.	35 à 40 gr.	60 à 65 gr.
Mg	0 à 6 gr.	6 à 30 gr.	30 à 35 gr.	40 à 50 gr.

Doses favorisantes.

Une des particularités les plus intéressantes de cette étude se rattache à l'existence des petites doses de métaux qui exercent un action favorisante sur la fermentation lactique.

On peut penser (et nos expériences sur d'autres métaux semblent confirmer cette hypothèse) que les agents chimiques et leurs combinaisons sont d'autant plus toxiques pour l'être vivant que ces éléments eux-mêmes sont moins répandus dans les tissus végétaux et animaux. Aussi n'avons-nous été nullement surpris de constater que de petites doses de Mg et de Ca ne sont pas nuisibles au développement de notre microbe dont elles semblent au contraire augmenter la vitalité. En effet, le magnésium est indispensable au développement de tous les êtres vivants, et le calcium se montre utile à la plupart des végétaux. Mais l'existence des doses favorisantes pour le Strontium et le Baryum était tout à fait inattendue. Et bien que M. CH. RICHET ait déjà trouvé des doses favorisantes, même dans le cas des éléments rares, appartenant au groupe des métaux alcalins, nous avons voulu rechercher avec soin, s'il ne s'était pas introduit dans nos

expériences des perturbations capables d'en fausser les résultats. On devait aussitôt faire deux hypothèses.

1re hypothèse. — Nous avons tout d'abord songé à incriminer le procédé de dosage. Lorsqu'on abandonne à l'étuve un échantillon de lait préalablement ensemencé, on constate que la coagulation est complète après 24 heures. Le coagulum est très compact. Si on place dans les mêmes conditions d'autres échantillons de lait additionné de sels, la coagulation est sensiblement modifiée : en tout cas le caillot est floconneux. Nous avons pensé que les gros grumeaux de caséine des matras témoins pouvaient retenir une certaine quantité d'acide qui échappait ainsi au dosage. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons ajouté un excès de soude — après neutralisation — de manière à entraîner la dissolution de la caséine, puis à doser l'excès par une liqueur titrée acide. Mais cette expérience de contrôle, très simple en théorie, est pratiquement très difficile à réaliser. Il faut — pour empêcher la fermentation de repartir — ajouter une solution concentrée de soude. La méthode perd de ce chef une grande partie de sa sensibilité. Ou bien on peut faire une seconde stérilisation, mais, dans ce cas, on introduit une cause d'erreur que l'on ne peut calculer. En outre, la phtaléine prend une teinte brunâtre qui ne permet plus de saisir commodément le virage.

Pour tourner la difficulté, nous avons opéré une série de dosages sur du lait en fermentation, avant la coagulation. Dans tous les cas, nous avons trouvé des doses favorisantes.

Nous donnons ici deux de ces expériences :

Expérience I.

		Acidité en c c. N/10
Lait témoin non ensemencé		8,8
id.		9
Lait témoin ensemencé		13,5
id.		13,5
Métaux	Doses	
Mg	0,25 gr.	15,8
	0,75 »	16,2
	1 »	14,8
	2 »	16
	4 »	16
Ca	0,25 »	15,5
	0,50 »	15,2
	1 »	15,8
	2,5 »	14
Ba	0,15 »	15,2
	0,75 »	15
	1 »	14,8
	2 »	15
Str.	0,25 »	15,4
	0,50 »	15
	1 »	15,1
	2 »	15

Expérience II.

		Acidité en c.c. N/10
Lait témoin non ensemencé		8,5
id.		8,5
Lait témoin ensemencé		20,3
id.		20,6
Métaux	Doses	
Mg	0,50 gr.	23
	1 »	23,7
	2 »	24
	4 »	23
Ca	0,25 »	22
	0,50 »	22,2
	1 »	21,8
	2,5 »	19
Ba	0,25 »	23
	0,75 »	22,1
	1 »	22,5
	2 »	22
Str.	0,25 »	21,5
	0,50 »	22
	1 »	21,8
	2 »	22

Ainsi nous trouvons toujours une acidité plus grande en présence de faibles doses des métaux.

Nous avons cherché la part qui revient dans ce phénomène à la coagulation, et nous avons répété les expériences sur un sérum de lait obtenu en précipitant la caséine par action de la présure. Nous avons encore trouvé des doses favorisantes augmentant l'acidité de la fermentation. Toutefois l'augmentation est moindre que dans le cas précédent.

Nous reproduisons une de ces expériences :

		Acidité en c.c. N/10
Acidité normale du sérum		6
Acidité d'un échantillon de sérum		20,3
Métaux	Doses	
Mg	0,25 gr.	21
	0,50 »	21,3
	1 »	21
	2 »	21,5
Ca	0,25 »	20,5
	0,50 »	20,9
	1 »	21,3
	2 »	20
Ba	0,25 »	21,2
	0,50 »	21
	1 »	21
	2 »	20,7
Str.	0,25 »	21,5
	0,50 »	21
	1 »	21,1
	2 »	20,7

2me hypothèse. — Nous nous sommes demandés si l'addition des sels neutres que nous employions ne pouvait pas modifier l'acidité du lait vis-à-vis de la phtaléine. Cette hypothèse était d'autant plus permise que le lait renferme des sels minéraux, et en particulier des phosphates, capables de produire avec les chlorures alcalino-terreux et le chlorure de magnésium des doubles décompositions. Or on sait, depuis les travaux de JOLYET et BERTHELOT, que les phosphates alcalins et alcalino-terreux agissent d'une manière très différente sur les réactifs colorés.

Nous avons institué de nouvelles expériences en opérant à l'abri de toute intervention microbienne. Un lot de matras témoins et un lot de matras additionnés de doses favorisantes ont été stérilisés, puis placés à l'étuve 38-39° pendant 12 heures.

Voici le résultat d'une de ces expériences :

Métaux	Doses	Acidité en c.c. N/10
	Lait témoin.	9
	id.	9,2
	id.	9
Magnésium	50 c.c. de lait + 0,25 gr.	12,1
	» + 0,50 »	11,9
	» + 1 »	12
	» + 2 »	12
Calcium	» + 0,15 »	11,5
	» + 0,50 »	11
	» + 1 »	11,2
	» + 2 »	10,8
Baryum	» + 0,25 »	11,3
	» + 0,50 »	11,4
	» + 1 »	11
	» + 4 »	11,6
Strontium	» + 0,25 »	11,4
	» + 0,50 »	11,2
	» + 1 »	11
	» + 2 »	11

Cette expérience nous a toujours donné le même résultat : l'addition au lait des doses favorisantes trouvées précédemment augmente l'acidité du liquide, en dehors de toute intervention microbienne. Cette augmentation produite par une action purement chimique, correspond à 2,5 c.c. à 3 c.c. de là solution décinormale de soude.

En tenant compte de ce fait, et en retranchant de l'acidité des matras, l'acidité produite chimiquement que nous venons d'évaluer, on s'aperçoit qu'il n'y a plus de différence sensible entre l'acidité du lait témoin et celle des échantillons de lait contenant les doses favorisantes. Il s'ensuit que les doses que nous avons désignées jusqu'ici sous le nom de doses favorisantes ne le sont qu'en apparence. Elles n'augmentent pas l'acidité produite par la fermentation et rentrent par suite dans le groupe des doses indifférentes.

Et maintenant, en nous résumant, nous pouvons traduire l'influence des doses croissantes des métaux alcalino-terreux et du magnésium sur la fermentation lactique. Pour chacun d'entr'eux nous trouvons des doses indifférentes, ralentissantes, empêchantes et toxiques que nous avons déjà groupées dans un tableau précédent.

Dans le cas particulier du magnésium nous avons trouvé une acidité dépassant de plus de 3 c.c. l'acidité normale du lait. Mais la différence ne

s'élève pas au dessus de 4 c.c. et ne se retrouve que dans quelques expériences. Nous ne croyons pas plus devoir admettre de doses favorisantes pour ce métal que pour les autres.

Toxicité et poids atomique.

RABUTEAU avait annoncé à la suite de ses expériences sur les animaux que la toxicité des éléments chimiques est inversement proportionnelle à leur poids atomique, les métaux lourds étant d'une manière générale les plus toxiques. De nombreux auteurs ont montré que cette loi est beaucoup trop générale et que l'on peut tout au plus l'appliquer aux métaux d'un même groupe chimique.

Or, nous avons observé dans nos recherches que pour les trois métaux: Ca, Ba, Str., qui n'ont jamais été séparés dans une classification chimique, la toxicité atteint son maximum pour le plus léger, le calcium. M. CH. RICHET avait fait une constatation analogue dans le cas des métaux alcalins et montré que le lithium, le plus léger, est aussi le plus toxique. On se demande, dit M. CH. RICHET, en présence de ce résultat, ce que devient la loi de RABUTEAU et si la hiérarchie des métaux change avec l'être vivant sur lequel on expérimente.

Il ne faudrait pas oublier cependant que l'on mesure non pas la toxicité des métaux, mais celle de leurs combinaisons. Pour conclure de l'une à l'autre, il faut admettre que le radical électro-négatif allié au métal n'apporte pas sa toxicité propre. Si cette conclusion est légitime dans le cas des métaux très toxiques, elle pourrait ne pas l'être, quand on emploie de grandes quantités de sels, et tel est précisément le cas pour les expériences de M. CH. RICHET et les nôtres.

Calculons par exemple les quantités de chlorure correspondant aux doses toxiques.

Métaux	Doses du métal	Doses des chlorures anhydres	Poids moléculaires	
Ca	25 à 30 gr.	69—83	$CaCl_2$	111
Ba	70 à 80 gr.	111—128	$BaCl_2$	208
Str.	60 à 65 gr.	108—117	$Str.Cl_2$	158
Mg	40 à 50 gr.	156—195	$MgCl_2$	95

Si l'on prend les poids des chlorures correspondant aux doses toxiques et si on les compare au poids moléculaire, on voit que la toxicité du Mg = environ 2 fois le poids moléculaire; celle du Ca = 2/3 environ du poids moléculaire; Ba = moins de 1/2; Str. = 2/3 environ.

Il convient de faire également remarquer que les résultats de nos expériences et ceux de M. RICHET, n'ont pas une très grande signification

quand ils sont pris isolément, car ils dépendent de la nature du ferment, des conditions de l'expérience, etc. etc.

Nous pourrons au contraire comparer utilement la toxicité des éléments ou leurs propriétés chimiques, lorsque nous connaîtrons la toxicité de tous les métaux, vis-à-vis d'un même agent.

Conclusions.

1° Dans l'action des chlorures de Ca, Ba, Str. et Mg, sur un des agents microbiens de la fermentation lactique, il convient de considérer

A) des doses *indifférentes :* Ca 0 à 2 gr. Ba 0 à 6 gr. Str. 0 à 7 gr. Mg 0 à 6 gr.;

B) des doses *ralentissantes :* Ca 2 à 12 gr. Ba 6 à 24 gr. Str. 7 à 35 gr. Mg 6 à 30 gr.;

C) des doses *empêchantes :* Ca 12 à 14 gr. Ba 24 à 26 gr. Str. 35 à 40 gr. Mg 30 à 35 gr.

D) des doses *toxiques* : Ca 25 à 30 gr. Ba 70 à 80 gr. Str. 60 à 65 gr. Mg 40 à 50 gr.

2° Dans les conditions où nous nous sommes placés, il n'existe pas de doses favorisantes analogues à celles que M. Ch. Richet a trouvées pour les métaux alcalins.

Travail du Laboratoire de Pharmacodynamie et de Thérapie
de l'Université de Gand.

26. L'antidote de l'arsenic est nuisible en cas d'empoisonnement par l'anhydride arsénieux et d'une efficacité temporaire contre la Liqueur de Fowler

PAR

le Dr L. DE BUSSCHER,
Assistant.

Les recherches exposées dans ce mémoire furent entreprises comme suite au travail du Dr Morishima(1). Celui-ci étudia la toxicité de l'arsenic (liqueur de Fowler) par voies sous-cutanée, intravasculaire et intracérébrale; la rapidité d'absorption de ce poison, et la possibilité, enfin, d'immuniser les animaux suivant l'une ou l'autre des prétendues méthodes de Besredka(2) : *a*) injection fractionnée de la dose mortelle, *b*) injection préalable d'une petite dose préventive. Au sujet de l'immunisation, les résultats de Morishima furent nettement négatifs, aussi bien que pour ses essais d'accoutumance des animaux à l'arsenic par administration de minimes doses progressives.

L'obtention d'un sérum actif contre l'intoxication arsenicale, — d'une anti-arsénine, — devant être considérée, à la suite de ces expériences, comme illusoire, nous avons cru opportun de les continuer en réétudiant

(1) Dr K. Morishima : *Giftigkeitsgrad, Absorptionsgeschwindigkeit und Immunisirungsvermögen des Arseniks.* Archiv. internation. de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. VII, fasc. I et II, pp. 65—115, 1900.

(2) Besredka : *Du rôle des leucocytes dans l'intoxication par un composé arsenical soluble.* Annales de l'Institut Pasteur, pp. 193 et 495, 1899.

d'une manière systématique l'utilité du classique antidote préconisé en 1834 par Bunsen et Berthold (1); d'autant plus que les méthodes appliquées à l'étude de l'action des contrepoisons ont été précisées davantage dans ces derniers temps, surtout à propos des antitoxines.

La plupart des Pharmacopées, en inscrivant la formule de cet antidote, consacrent officiellement, en quelque sorte, son efficacité, et tout médecin, appelé près d'un malade empoisonné par l'arsenic, croit devoir l'administrer, et qu'il peut compter sur ses bons effets.

Jusqu'à quel point cette confiance est-elle justifiée?

Le but de notre travail est de contribuer à résoudre cette question, — et, subsidiairement, de rechercher un meilleur traitement en cas d'empoisonnement par l'arsenic.

Valeur de l'antidote, en cas d'empoisonnement arsenical chez le lapin et chez le chien.

PREMIÈRE PARTIE.

Expériences sur le lapin.

A. — Liqueur de Fowler et antidote de l'arsenic.

1° *Détermination de la dose mortelle de Liqueur de* Fowler *par voie stomacale.*

Le composé arsenical soluble avec lequel nous avons expérimenté est la liqueur de Fowler, préparée d'après la formule habituelle, soit 10 gr. d'acide arsénieux pulvérisé et 10 gr. de carbonate potassique pur; on introduit le mélange dans un ballon gradué de 1000, on ajoute 50 c.c. d'eau distillée, on chauffe jusqu'à complète solution, et l'on ajoute de l'eau distillée pour obtenir un litre.

Chaque gramme de cette solution contient un centigramme d'acide arsénieux à l'état d'arsénite.

Les recherches qui suivent ont porté sur des lapins neufs, placés dans des conditions analogues, soumis avant et après l'expérience à un régime constant et identique; ils recevaient tous les matins vers 8 heures, après avoir été pesés, leur ration de 200 gr. de carottes et 50 gr. d'avoine.

Au point de vue de la technique opératoire, une sonde molle de Nélaton, en caoutchouc rouge, du calibre 9, et huilée au préalable, était

(1) R. W. Bunsen und Arn. Ad. Berthold : *Das Eisenoxydhydrat, ein Gegengift der arsenigen Säure.* Göttingen, im Verlage der Dieterich'schen Buchhandlung, 1834, (opuscule rare dont nous devons la communication à l'obligeance de M. le prof. Binz, de Bonn).

introduite entre les branches de l'ouvre-bouche, jusque dans l'estomac du lapin tenu par un aide. (Très rarement nous nous sommes servi de la sonde rigide en gomme, dite « anglaise ». Au cours de quelques unes de nos dernières expériences, nous avons utilisé la sonde en soie et gomme, plus souple que la précédente). La solution arsenicale était, soit injectée par la sonde au moyen d'une seringue, soit y insufflée avec une pipette graduée, ou encore déversée dans un entonnoir de verre fixé sur la sonde. L'instrument et la sonde étaient ensuite rincés par quelques centimètres cubes d'eau ou de solution physiologique, et retirés aussitôt.

Les résultats des expériences, instituées de cette manière, se trouvent consignés dans le tableau I.

D'après G. Brouardel(1) — pour ne citer que le travail le plus récent sur cette question, — la dose mortelle par voie stomacale de As_2O_3, administré sous forme d'arsénite de *soude* (p. 164), serait de 20 à 30 milligr. par kilogramme de lapin. Or, dès les premières expériences que nous avons instituées, avec la liqueur de Fowler, sur la foi de ces chiffres (numéros 14, 25, 26, 27, 28, etc.), nous sommes arrivé à un résultat différent. C'est ce qui explique et excuse le nombre considérable d'animaux que nous avons sacrifiés pour déterminer ce seul point.

Du tableau I nous croyons pouvoir conclure :

L'anhydride arsénieux, administré par voie stomacale sous forme d'arsénite de potassium, est fréquemment mortel à partir de 5 milligr. par kilogr., et toujours à partir d'environ 10 milligr. par kilogr.; sa toxicité est donc au moins égale, si pas supérieure, à celle par voie hypodermique(2).

Cela se conçoit fort bien, car même après injection hypodermique, un des premiers symptômes de l'intoxication arsenicale est la diarrhée; et l'altération de la muqueuse gastro-intestinale, à l'autopsie, est une des lésions les plus précoces et les plus constantes.

D'après Rothberger(3), le phosphore, poison appartenant à la même famille que l'arsenic, serait même beaucoup plus toxique après administration per os.

Les 4 survies *exceptionnelles* après 7 milligr. par kilogr. (expér. 4), après 8 milligr. (expér. 7), après 9 milligr. (expér. 9), et après 15 milligr.

(1) G. Brouardel : *Etude sur l'arsenicisme.* Thèse de Paris, 1897, édit. G. Steinheil, 2, rue Casimir Delavigne.

(2) Cf. Morishima : loc. cit. Tabelle II.

(3) J. C. Rothberger : *Ueber die Kreislaufsverhältnisse bei der Phosphorvergiftung.* Arch. de Pharmacodynamie, vol. VIII, fasc. V et VI, p. 364.

(expér. 18) peuvent être expliquées de diverses manières. On les trouve signalées par tous les auteurs qui se sont occupés d'expériences avec l'arsenic ou des poisons analogues. Cette variabilité de toxicité explique

TABLEAU I. — *Détermination de la dose mortelle de Liqueur de* Fowler *par voie stomacale.*

No	Date de l'expérience 1900	Poids de l'animal en gr.	Quantité de liqueur de Fowler administrée per os — par animal — en c.c.	par animal — As_2O_3 en gr.	par kilogr. — en c.c.	par kilogr. — As_2O_3 en gr.	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	26 avril	2762	1,38	0,0138	0,5	0,005	—	> 97 jours	Poids : 10 mai 2125 gr.; 1 août 2365 gr. (plus observé dans la suite).
2	11 sept.	2170	1,085	0,01085	0,5	0,005	+	39 jours env.	» 26 sept. 1975 gr.; 16 oct. 1686 gr.; 20 oct. 1459 gr.
3	7 mars	1285	0,77	0,0077	0,6	0,006	+	< 72 heures	» 10 mars 862 gr.
4	26 avril	3203	2,24	0,0224	0,7	0,007	—	> 105 jours	» 10 mai 2030 gr.; 9 août 2425 gr. (plus observé dans la suite).
5	7 mars	1400	1,043	0,0104	0,7	0,007	+	7 1/2 jours	» 15 mars 950 gr.
6	26 avril	2660	1,86	0,0186	0,7	0,007	+	55 jours	» 10 mai 2500 gr.; 10 juin 1230 gr.
7	11 mai	2768	2,2	0,022	0,8	0,008	—	> 90 jours	» 9 août 2765 gr. (plus observé dans la suite).
8	7 mars	1564	1,28	0,0128	0,82	0,0082	+	25 jours	» 20 mars 1505 gr.; 28 mars 1232 gr.; 2 avril 1025 gr.
9	11 mai	2675	2,4	0,024	0,9	0,009	—	> 171 jours	» 9 août 2600 gr.; 20 oct. 2930 gr. (plus observé dans la suite).
10	2 mars	1092	1,026	0,0102	0,94	0,0094	+	< 12 heures	» 3 mars 768 gr. (complications pulmonaires).
11	9 mars	1426	1,34	0,013	0,94	0,0094	+	< 60 heures	» 12 mars 1458 gr.
12	2 mars	1453	1,45	0,0145	0,10	0,010	+	< 60 heures	» 5 mars 983 gr.
13	11 sept.	2263	2,26	0,022	1,0	0,010	+	33 jours	» 20 sept. 2215 gr.; 14 oct. 1405 gr.
14	1 févr.	1350	1,5	0,015	1,1	0,011	+	< 48 heures	» 3 févr. 1108 gr.
15	2 mars	1520	1,67	0,0167	1,1	0,011	+	< 60 heures	» 5 mars 1000 gr. (complications pulmonaires).
16	15 févr.	1170	1,28	0,0128	1,1	0,011	+	< 7 jours	» 19 févr. 1032 gr.; 22 févr. 905 gr. (complications pulmonaires).
17	9 mars	1592	1,75	0,0175	1,1	0,011	+	8 jours	» 17 mars 918 gr.
18	1 févr.	1362	2,0	0,020	1,5	0,015	—	> 44 jours	» 3 févr. 1202 gr.; 5 févr. 1103 gr.; 8 févr. 1230 gr.; 10 févr. 1268 gr.; 12 févr. 1419 gr.; 16 févr. 1210 gr.; 16 févr. 1190 gr.; 23 févr. 1160 gr.; 28 févr. 1135 gr.; 7 mars 1122 gr.; 12 mars 1133 gr.; 17 mars 1202 gr. (1).
19	11 sept.	2612	3,918	0,039	1,5	0,015	+	2 jours	» 13 sept. 2377 gr.
20	12 févr.	1039	1,5	0,015	1,5	0,015	+	< 60 heures	» 15 févr. 707 gr.
21	4 févr.	1830	2,7	0,027	1,5	0,015	+	< 7 jours	» 5 févr. 1695 gr.; 8 févr. 1655 gr.; 10 févr. 1020 gr.; 11 févr. 1408 gr. (complications pulmonaires).
22	15 févr.	1198	2,1	0,021	1,7	0,017	+	< 14 heures	» 16 févr. 934 (péricardite).
23	16 févr.	1031	1,8	0,018	1,7	0,017	+	< 30 heures	» 18 févr. 890 gr. (complications pulmonaires).
24	8 févr.	2000	4,0	0,040	2,0	0,020	+	< 36 heures	» 10 févr. 1603 gr.
25	5 févr.	1108	2,3	0,023	2,0	0,020	+	< 60 heures	» 8 févr. 1053 gr.
26	31 janv.	1255	3,0	0,030	2,4	0,024	+	< 11 heures	» 1 févr. 867 gr.
27	6 févr.	1650	4,1	0,041	2,5	0,025	+	< 30 heures	» 7 févr. 1455 gr.
28	9 févr.	1876	4,7	0,047	2,5	0,025	+	< 2 1/2 jours	» 12 févr. 1533 gr.
29	6 févr.	1345	4,0	0,040	3,0	0,030	+	< 12 heures	» 7 févr. 1100 gr.
30	7 févr.	1352	4,0	0,040	3,0	0,030	+	39 heures	» 9 févr. 1183 gr.

aussi l'inégale durée de survie pour les mêmes doses, surtout jusqu'à 15 milligr. par kilogramme.

(1) Réemployé, à cette date, pour un essai de laboratoire. La note figurant au bas du tableau II peut s'appliquer à cet animal aussi.

2° *Influence de l'antidote de l'arsenic sur l'empoisonnement par la Liqueur de* FOWLER.

Est-il possible, et jusqu'à quel point, de sauver par cet antidote un animal auquel on a administré une dose de toxique égale ou supérieure à la dose simplement mortelle?

La liqueur de FOWLER étant administrée de la manière indiquée dans le paragraphe précédent, et la sonde stomacale laissée en place, nous infusions 5 minutes après (une fois 2 1/2 min. après), l'antidote.

Celui-ci était préparé extemporanément, d'après la formule de la Pharmacopée belge(1), soit 20 de chlorure ferrique liquide et 40 d'eau distillée d'une part; et de l'autre 5 de magnésie calcinée, délayés dans 75 d'eau distillée. Nous faisions un mélange de la solution ferrique diliuée et du lait de magnésie, dans la proportion de 3 à 2. D'après calculs et contrôle, cette quantité de magnésie est plus que suffisante pour transformer tout le chlorure ferrique en hydrate ou oxyde ferrique.

La combinaison chimique qui se forme quand on met en présence de la liqueur de FOWLER et de l'oxyde de fer fraîchement préparé est assez mal établie. D'après la plupart des auteurs, plusieurs molécules de Fe_2O_3 se combineraient avec une molécule de As_2O_3, formant un sel basique. Ainsi SCHMIDT (Pharmaceutische Chemie, p. 801, Braunschweig, 1893) indique comme formule probable de l'arsénite de fer : $4Fe_2O_3 + As_2O_3 + 5H_2O$. D'après les analyses de BUNSEN et BERTHOLD (loc. cit., p. 16) la combinaison formée renferme 21,69 parties d'acide arsénieux pour 68,47 parties d'oxyde de fer, et (page 18) ces auteurs ajoutent que pour précipiter complètement 1 partie d'acide arsénieux, il faut au moins 10 à 12 parties d'oxyde ferrique. Toutefois, ajoutent-ils, une précipitation presque complète se produit déjà par une quantité plus petite d'oxyde de fer, puisque le filtrat acidifié ne donne par l'hydrogène sulfuré que des traces insignifiantes de sulfure d'arsenic.

Nous avons en général calculé nos quantités de contrepoison sur la base d'au moins 10 parties pour une de FOWLER ou d'anhydride, comme le renseignent BUNSEN et BERTHOLD(2).

(1) Au reste, l'antidote de la plupart des Pharmacopées constitue une mixture faite extemporanément avec de la magnésie calcinée et une solution de chlorure ou de sulfate ferrique, dans des proportions peu variables (cf. B. HIRSCH, Universal Pharmakopöe, Göttingen, 1902, vol. I, p. 45).

(2) Les quantités indiquées dans la Pharmacopée s'entendent en poids. Nos deux mélanges (lait de magnésie et solution de chlorure ferrique) une fois faits, nous les avons, pour faciliter la besogne, mesurés en volume.

Voyons le résultat des expériences ainsi faites; la 1re série se trouve consignée dans le tableau II.

TABLEAU II. — *Influence de l'antidote de l'arsenic sur l'empoisonnement par la Liqueur de* Fowler.

No	Date de l'expérience (1900)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de liqueur de Fowler infusée: par animal en c.c.	par animal As_2O_3 en gr.	par kilogr. en c.c.	par kilogr. As_2O_3 en gr.	Antidote: Quantité donnée en c.c.	Antidote: après	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	3 févr.	1542	1,5	0,015	1,0	0,010	20	5′	— (?)	> 42 j.	Poids : 5 févr. 1502 gr.; 8 févr. 1525 gr.; 10 fév. 1506 gr.; 12 fév. 1585 gr.; 16 fév. 1455 gr.; 19 fév. 1492 gr.; 23 fév. 1378 gr.; 28 fév. 1423 gr., 7 mars 1442 gr.; 12 mars 1430 gr.; 17 mars 1320 gr. (1).
2	4 févr.	1560	2,3	0,023	1,5	0,015	»	»	+	< 7 jours	» 5 févr. 1507 gr.; 8 févr. 1248 gr.; 10 févr. 988 gr.; 11 févr. 987 gr. (complications pulmonaires).
3	3 févr.	1287	1,9	0,010	1,5	0,015	»	2′ 30″	+	< 14 j.	» 5 févr. 1298 gr.; 8 févr. 1248 gr.; 10 fév. 1215 gr.; 12 fév. 1230 gr.; 16 févr. 915 gr.; 17 févr. 785 gr.
4	19 févr.	1313	1,9	0,019	1,5	0,015	»	5′	+	34 jours	» 23 févr. 1240 gr.; 28 févr, 1125 gr.; 7 mars 1040 gr.; 12 mars 1045 gr.; 25 mars 718 gr.
5	14 sept.	2095	3,14	0,0314	1,5	0,015	»	»	+	env. 6 mois	» 29 sept. 2015 gr.; 16 oct. 2016 gr.; 20 oct. 2026 gr.; 7 nov. 1985 gr.; 29 nov. 2090 gr.; 10 mars (1901) 1360 gr.
6	8 févr.	2132	4,2	0,042	2,0	0,020	»	»	— (?)	> 39 j.	» 10 févr. 1920 gr.; 12 févr. 2019 gr.; 16 fév. 2138 gr.; 10 fév. 2043 gr.; 23 fév. 2165 gr.; 28 fév. 2153 gr.; 7 mars 2042 gr.; 13 mars 2078 gr.; 19 mars 2105 gr. (1).
7	2 févr.	1450	2,9	0,029	2,0	0,020	»	»	+	16 1/2 h.	» 3 févr. 992 gr. (compl. pulmon.)
8	14 sept.	2450	4,9	0,049	2,0	0,020	»	»	—	2 1/2 jours	» 17 sept. 2150 gr.
9	5 févr.	1386	3,4	0,034	2,5	0,025	»	»	+	< 15 j.	» 8 févr. 1295 gr.; 10 févr. 1220 gr.; 12 fév. 1105 gr.; 10 fév. 1107 gr.; 19 fév, 1127 gr.; 20 fév. 1025 gr.
10	16 févr.	1310	3,9	0,039	3,0	0,030	»	»	+	28 h. env.	» 17 févr. 1232 gr. (compl. pulmon.)
11	6 févr.	1495	4,5	0,045	3,0	0,030	»	»	+	48 jours	» 8 févr. 1420 gr.; 10 févr. 1542 gr.; 12 fév. 1616 gr.; 16 fév. 1510 gr.; 19 fév. 1571 gr.; 23 fév. 1552 gr.; 28 fév. 1651 gr.; 7 mars 1034 gr.; 12 mars 1711 gr.; 26 mars 1155 gr.
12	6 févr.	1208	4,5	0,045	3,5	0,035	»	»	+	72 h. env.	» 8 févr. 1214 gr.; 9 févr. 1113 gr.
13	10 févr.	1030	5,7	0,057	3,5	0,035	»	»	+	60 h. env.	» 13 févr. 1431 gr.
14	9 févr.	1603	6,4	0,064	4,0	0,040	»	»	+	< 13 1/2 h.	» 10 févr. 1315 gr.
15	7 févr.	1370	6,8	0,068	5,0	0,050	»	»	+	id.	» 8 févr. 1115 gr.

Si nous admettons même que les lapins des expériences 1 et 6 n'eussent pas succombé, ce qui est douteux, sur 15 expériences nous ne notons que deux survies, et il y eut 5 survies sur 30 expériences instituées sans antidote. (Tableau I).

(1) Les expériences 1 et 6 ont été instituées au début de notre étude, à un moment où nous n'avions pas encore reconnu la nécessité de l'observation prolongée des animaux empoisonnés par l'arsenic. Ils furent donc le 17 mars et le 19 mars employés à d'autres expériences de laboratoire. A en juger par les expériences 5 et 11 de ce tableau, et aussi par les expériences 2 et 3 du tableau III, on peut et doit se demander s'ils n'auraient pas succombé à la longue à l'intoxication chronique.

Nous devons en conclure que, quoad vitam, l'administration subséquente de l'antidote est inopérante en cas d'empoisonnement par la liqueur de FOWLER (1).

Toutefois, pour les doses relativement petites, celles, par exemple, jusqu'à 15 milligr. par kilogr. (expériences 2, 3, 4 et 5), il nous parait manifeste que l'administration de l'antidote a eu pour effet de prolonger notablement la survie; à partir de 20, 25,30 milligr. par kilogr., la durée moyenne de survie des animaux traités par l'antidote est plus considérable, aussi, que celle des lapins ayant reçu, aux mêmes doses, le poison seul.

On pourrait se demander si la mort, survenant chez les animaux après un délai prolongé, par exemple jusqu'à 6 mois (exp. 5), est bien l'effet éloigné de l'empoisonnement arsenical : la constance des résultats d'une part, et de l'autre la survie des lapins observés en même temps dans le laboratoire, également pendant des mois et des années même, nous incitent à admettre que ces morts éloignées sont bien dues aux lésions consécutives de l'empoisonnement par l'arsenic. Au point de vue de la thérapeutique de l'empoisonnement arsenical, nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur cette question.

3° *Liqueur de* FOWLER *et antidote, préalablement mêlés in vitro et administrés ensemble par la sonde.*

Dans les expériences du tableau précédent, l'antidote était administré déjà 5 minutes après le poison. Malgré ces conditions si favorables, qui ne se réaliseront qu'à titre exceptionnel dans la pratique, son action désintoxicante s'est montrée pour ainsi dire nulle vis-à-vis des doses relativement élevées, et il n'a pu que retarder la mort après l'administration de doses plus faibles. Comme l'absorption stomacale de certains poisons, et peut-être aussi de l'arsenic, se fait très vite, l'antidote aurait pu être inefficace parce qu'il arrivait trop tard sur les lieux; nous avons été amené ainsi à instituer une série d'expériences, où la dose de liqueur de FOWLER administrée était au préalable intimement mélangée avec 20 c.c. de l'antidote préparé de la manière sus-indiquée; cette quantité d'antidote est au moins suffisante pour fixer les doses totales de FOWLER administrées dans ces expériences (2).

En effet, si l'on filtre les mélanges ainsi faits, et qu'après acidification

---

(1) Cf. BUSCH : *Versuche über die Behandlung der Arsenikvergiftung.* Thèse de Bonn, 1893. Les expériences I et XI de cet auteur ne peuvent, certes, infirmer notre conclusion.

(2) Si l'on s'en tient aux strictes exigences de BUNSEN et BERTHOLD, le lapin 19 de ce tableau aurait, seul, reçu sensiblement moins que 10 parties d'antidote pour une de FOWLER.

par HCl du filtrat, on y fait passer un courant de H_2S, il ne se produit plus de précipité de sulfure : l'arsénite de K était donc bien complètement transformé en arsénite de fer insoluble, et prétendûment inoffensif. Mais cette dernière propriété ne s'est point trouvée vérifiée par l'expérimentation, comme le tableau III le démontre.

TABLEAU III. — *Liqueur de* FOWLER *et antidote préalablement mêlés in vitro et administrés ensemble par la sonde.*

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de liqueur de FOWLER administrée — par animal — en c.c.	par animal — As_2O_3 en gr.	par kilogr. — en c.c.	par kilogr. — As_2O_3 en gr.	Quantité d'antidote mélangée à la liq. de FOWLER pendant 5 min. in vitro et administrée avec elle par la sonde en c.c.	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	16 mars	1040	1,04	0,0104	1,0	0,010	20	+	85 h. env.	Poids : 20 mars 907 gr.
2	27 mars	2320	2,3	0,023	1,0	0,010	»	+	7 mois	» 12 avr. 2468 gr.; 20 avr. 2425 gr.; 10 mai 2400 gr.; 9 août 2580 gr., + le 30 oct. en cachexie.
3	14 mai	2330	2,3	0,023	1,0	0,010	»	+	142 jours	» 4 oct. 2025 gr.
4	14 sept.	1670	1,67	0,0167	1,0	0,010	»	+	37 jours	» 26 sept. 1600 gr.; 16 oct. 1302 gr. 20 oct. 1095 gr.; 21 oct. 1052 gr.
5	2 mars	1002	1,5	0,015	1,5	0,015	»	+	12 heures	» 1025 gr. (pneumonie).
6	28 avril	1890	2,8	0,028	1,5	0,015	»	+	3 1/2 jours	» 1 mai 1695 gr.
7	14 mai	2300	3,45	0,0345	1,5	0,015	»	—	> 163 j.	» 9 août 2545 gr.; 24 oct. 2783 gr.; (plus observé dans la suite).
8	14 sept.	1600	2,4	0,024	1,5	0,015	»	+	26 1/2 j.	» 26 sept. 1510 gr.; 11 oct. 1130 gr.
9	27 mars	2800	5,6	0,056	2,0	0,020	»	—	> 135 j.	» 12 avril 2635 gr.; 20 avril 2628 gr.; 10 mai 2410 gr.; 9 août 2105 gr.; (très malade à cette date!).
10	5 juillet	1705	3,4	0,034	2,0	0,020	»	+	19 jours	» 7 juillet 1628 gr.; 10 juillet 1680 gr.; 17 juillet 1608 gr.; 24 juillet 1396 gr. +.
11	id.	1850	3,7	0,037	2,0	0,020	»	+	25 jours	» 7 juillet 1655 gr.; 10 juillet 1067 gr., 17 juillet 1557 gr.; 24 juillet 1628 gr.; 31 juillet 1348 gr. +.
12	27 avril	2430	6,07	0,0607	2,5	0,025	»	—	> 105 j.	» 10 mai 2345 gr.; 9 août 2445 gr.; (plus observé dans la suite).
13	5 juillet	2032	5,0	0,050	2,5	0,025	»	+	3 1/2 jours	» 6 juillet 2030 gr.; 7 juillet 1879 gr.; 8 juillet 1797 gr.; 9 juillet 1772 gr. +
14	id.	1830	4,5	0,045	2,5	0,025	»	+	7 jours	» 6 juillet 1787 gr.; 7 juillet 1684 gr.; 8 juillet 1620 gr.; 9 juillet 1580 gr.; 10 juillet 1539 gr.; 11 juillet 1395 gr.; 12 juillet 1118 +.
15	19 févr.	1233	3,7	0,037	3,0	0,030	»	+	84 heures	» 929 gr.
16	27 mars	2377	7,1	0,071	3,0	0,030	»	+	5 1/2 jours	» 1900 gr. (compl. pulmon.)
17	14 sept.	1892	5,67	0,0567	3,0	0,030	»	+	3 1/2 jours	» 1650 gr.
18	15 févr.	1637	5,7	0,057	3,5	0,035	»	+	36 heures	» 1427 gr.
19	10 févr.	1170	11,0	0,110	10,0	0,100	»	+	id.	» 1045 gr.

Sur les 19 expériences de ce tableau nous notons, peut-être faute d'observation plus prolongée, 3 survies assez longues (15, 20 et 25 milligr.), soit une de plus que dans le tableau II; mais l'animal de l'expérience 18 (tableau I) survécut aussi à la dose de 15 milligr., au moins pendant 2 1/2 mois, et sans avoir reçu l'antidote; au surplus, comme tous les animaux ayant reçu 10 et 15 milligr. succombent, on ne peut pas tirer des

expériences 7, 9 et 12 une conclusion favorable à l'antidote, vu que les expériences analogues, 10 et 11 d'une part, 13 et 14 de l'autre, se sont terminées par la mort plus ou moins rapide de l'animal.

Au point de vue de la durée de survie, nous observons ici, tout comme dans le tableau II, que pour les doses de 10 à 15 milligr., la durée moyenne de survie est notablement plus longue lorsque, au lieu de l'arsénite de K soluble, on administre l'arsénite de fer insoluble. Aux doses de 30 milligr., la mort ne survient non plus qu'après un plus long délai; mais elle est certainement l'effet de l'arsénite de fer; c'est que celui-ci est dissous peu à peu, peut-être en majeure partie par les acides de l'estomac, et exerce ainsi son action toxique locale et générale(1). Sous l'influence de l'antidote, l'arsénite de K n'est pas transformé en une substance absolument inoffensive, mais seulement d'une relative innocuité. Pour empêcher l'intoxication, il faudrait pouvoir profiter de ce répit pour évacuer du tube digestif l'arsénite de fer.

B. — Anhydride arsénieux et antidote de l'arsenic.

Bunsen et Berthold, entre autres, admettent que As_2O_3, administré comme tel ou après dissolution, possède la même toxicité : « chez le lapin de tout âge, à jeûn ou non, 1/2 grain d'arsenic (0,03 gr.) en dissolution ou en poudre, amène la mort en 6—7 heures; 1/4 de grain est inoffensif chez le lapin adulte et ayant mangé; mais si à ces animaux, 8 jours après, on porte 1/4 de grain sous la peau, la mort survient en 10 jours par intoxication chronique(2). »

Comme on le voit par cet extrait, les auteurs ne tiennent pas compte non plus, dans l'évaluation de la dose mortelle, du poids des animaux; celui-ci n'est pas même indiqué dans leurs protocoles.

Pour ces raisons, et d'autres déjà mentionnées plus haut (page 417),

(1) Cf. Schultz, qui se demandait déjà si l'arsénite de fer, malgré son insolubilité, ne deviendrait pas, par son séjour prolongé dans l'estomac, en fin de compte aussi toxique qu'As_2O_3 lui-même, et que toute la différence entre les deux consisterait seulement en ceci : qu'As_2O_3 agit vite, et que l'arsénite de fer n'agit qu'après séjour prolongé dans l'intestin, dissolution consécutive et résorption lente. (*Ueber das Eisenoxydhydrat als Antidotum gegen Vergiftung durch weissen Arsenik,* von Prof. Dr C. H. Schulz, zu Berlin; Hufeland's Jal Bd. 1, 1838. Ref. E. Kuehn in Schmidt's Jahrb., 1838, XX, S. 20—21.)

Cf. Caventou d'autre part, qui a dit : Sachant très bien que les arsénites insolubles agissent comme poisons lorsqu'ils sont ingérés depuis plus ou moins de temps et qu'on empêche les animaux de vomir, j'ai pensé que cette action toxique tenait à une cause qui déterminait la solubilité de l'arsénite. (Gaz. méd. de Paris, 1847, p. 729) etc .,

(2) Loc. cit., p. 35.

nous avons d'abord établi par l'expérience la toxicité de As_2O_3 per os chez le lapin.

1° *Détermination de la dose mortelle d'anhydride arsénieux.*

La dose de l'anhydride, finement pulvérisé, étant pesée, on l'administre par la sonde stomacale munie d'un entonnoir, en rinçant l'appareil avec une quantité suffisante d'eau physiologique pour entraîner tout le poison dans l'estomac; d'autres fois, la poudre était enrobée par du papier à cigarettes ou de la mie de pain, et la boulette ainsi obtenue portée à l'aide d'une pince jusque dans le pharynx de l'animal; on doit évidemment surveiller, dans ce cas, que la déglutition de la boulette comme telle a eu lieu.

Le tableau IV réunit les expériences de cet ordre.

TABLEAU IV. — *Détermination de la dose mortelle d'anhydride arsénieux.*

No	Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administrée par animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administrée par kilogr. en gr.	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	8 nov. 1900	2212	0,022	0,010	—	$>$ 133 j.	Poids : 27 nov. 2385 gr.; 28 déc. 2195 gr.; 31 janv. (1901) 2550 gr.; 11 mars 2625 gr ; 21 mars 2675 gr. (plus observé dans la suite).
2	9 oct. 1901	1220	0,012	0,010	—	$>$ 83 j.	» 12 oct. 1164 gr.; 15 oct. 1300 gr.; 20 oct. 1274 gr.; 25 oct. 1310 gr.; 30 oct. 1318 gr.; 4 nov. 1314 gr.; 5 nov. 1287 gr.; 13 nov. 1302 gr.; 29 nov. 1292 gr.; 11 déc. 1332 gr.
3	15 oct. 1901	1218	0,012	0,010	—	$>$ 77 j.	» 20 oct. 1302 gr.; 25 oct. 1250 gr.; 30 oct. 1246 gr.; 5 nov. 1170 gr.; 10 nov. 1180 gr.; 20 nov. 1244 gr.; 29 nov. 1250 gr.; 11 déc. 1258 gr.
4	19 juin 1900	2247	0,030	0,013	—	$>$ 22 j.	» 20 juin 2285 gr.; 21 juin 2197 gr.; 11 juillet 1254 gr. (plus observé dans la suite).
5	12 nov. 1900	1130	0,017	0,015	—	$>$ 80 j.	» 19 nov. 1010 gr.; 27 nov. 1050 gr.; 28 déc. 1255 gr.; 31 janv. (1901) 1356 gr.; (plus observé dans la suite).
6	26 mars 1901	2265	0,034	0,015	—	$>$ 84 j.	» 1 avr. 1995 gr.; 15 avr. 2000 gr.; 18 juin 2003 gr.; (plus observé dans la suite).
7	15 oct. 1901	1490	0,022	0,015	—	$>$ 92 j.	» 20 oct. 1429 gr.; 25 oct. 1510 gr.; 31 oct. 1518 gr.; 10 nov. 1513 gr.; 20 nov. 1528 gr.; 29 nov. 1557 gr.; 11 déc. 1600 gr.
8	26 mars 1901	1895	0,028	0,015	+	32 1/2 j.	» 1 avr. 1760 gr.; 15 avr. 1415 gr.; 29 avr. 1276 gr.
9	27 nov. 1900	1630	0,032	0,020	—	$>$ 122 j.	» 28 déc. 1480 gr.; 11 mars (1901) 1575 gr.; 21 mars 1500 gr.; 29 mars 1560 gr.; (plus observé dans la suite).
10	15 oct. 1901	1522	0,030	0,020	—	$>$ 92 j.	» 20 oct. 1387 gr.; 25 oct. 1517 gr.; 31 oct. 1576 gr.; 10 nov. 1640 gr.; 20 nov. 1683 gr.; 29 nov. 1696 gr.; 11 déc. 1710 gr.
11	8 nov. 1900	2285	0,045	0,020	+	2 jours	» 2118 gr.
12	26 mars 1901	2010	0,040	0,020	+	2—2 1/2 j.	» 28 mars 1854 gr.; 29 mars 1798 gr.
13	9 oct. 1901	1375	0,027	0,020	+	3 1/2 j.	» 10 oct. 1380 gr.; 11 oct. 1320 gr.; 12 oct. 1250 gr.; 13 oct. + 1200 gr.
14	12 déc. 1900	1340	0,0335	0,025	+	$<$ 12 h.	» 1193 gr.
15	26 mars 1901	2370	0,059	0,025	+	2—2 1/2 j.	» 28 mars 2163 gr.; 29 mars 2000 gr.
16	9 oct. 1901	1416	0,035	0,025	+	48 heures	» 10 oct. 1450 gr.; 11 oct. 1304 gr.; + le soir 1280.
17	id.	1623	0,048	0,030	+	$<$ 60 h.	» 16 oct. 1618 gr.; 11 oct. 1500 gr.; 12 oct. + 1320 gr.

Comme on devait s'y attendre, la dose mortelle de As_2O_3 comme tel est manifestement supérieure à celle de As_2O_3 sous forme de $KAsO_2$; dans les limites de la durée d'observation, nous pouvons dire que : à 15 milligr. on note 3 survies sur 4, et 2 sur 5 à 20 milligr.; au delà, la mort est la

règle (1). Si l'on admet que les animaux de BUNSEN et BERTHOLD aient eu un poids moyen de 2 kilogrammes, la dose de 30 milligr. par animal correspond à 15 milligr. au kilogr.; les animaux recevant cette dose survivent dans les trois quarts des cas.

L'antidote permet-il d'élever encore la dose mortelle de As_2O_3, de le rendre plus inoffensif?

2° *Influence de l'antidote de l'arsenic sur l'empoisonnement par l'anhydride arsénieux.*

Si l'on mélange in vitro de la poudre d'As_2O_3 à de l'antidote, il ne se produit aucune réaction sensible; l'hydrate ferrique ou l'oxyde d'arsenic, si pas les deux à la fois, doivent être dissous avant qu'il puisse se former de l'arsénite de fer. L'administration du mélange de la poudre arsenicale et de l'antidote n'avait donc pas sa raison d'être; nous avons seulement, après avoir administré la dose d'As_2O_3, infusé par la sonde, et à des intervalles quelque peu variables, des doses d'antidote progressant avec celles du poison, ainsi que l'indique le tableau V.

Si l'on compare le tableau V au tableau IV, on arrive à cette conclusion assez inattendue : l'anhydride arsénieux se montre plus toxique chez les animaux recevant l'antidote. En effet, en dessous de 15 milligr., l'anhydride seul n'est pas mortel; à la dose de 15 et même au-delà, comme nous l'avons dit, on constate encore des survies. Or, chez les animaux recevant l'antidote après l'anhydride, des cas de mort se sont produits en dessous de 15, et à partir de 15 nous n'avons observé aucun cas de survie, à l'exception de l'expérience 13, que nous mentionnons également, comme, du reste, toutes celles que nous avons faites, (à moins qu'une faute reconnue au cours de l'expérience, ou un état pathologique étranger à l'empoisonnement n'en ait imposé l'élimination).

---

(1) La dose mortelle par kilogramme d'animal, pour l'anhydride arsénieux administré comme tel, est donc à peu près double de celle de As_2O_3 administré sous forme de liqueur de FOWLER. En tout cas, l'indication de KUNKEL (Handbuch der Toxicologie, Jena, 1899, p. 262) qui dit : « Les lapins meurent endéans 3 à 6 heures par 1 centigr. de As_2O_3 » est fautive. Alors même que les lapins visés par l'auteur ne pèseraient qu'un kilogramme et que l'acide arsénieux serait administré en solution alcaline, la dose de 3 centigr. par kilogramme, donnée à l'intérieur, ne tue pas encore aussi rapidement. (Voir tableau I). Cet auteur ajoute, en citant SAIKOWSKY (VIRCHOW's Archiv, vol. 34) : « des doses plus petites provoquent la mort seulement après quelques jours »; cette citation est absolument erronée, puisque SAÏKOWSKY (loc. citat p. 76) dit qu'il répétait pendant deux à trois jours la dose de 2 centigr. par animal d'acide arsénieux en poudre : la dose de 1 centigr. par kilogramme de lapin ne provoque pas la mort. (Voir tableau IV, expériences 1, 2, 3).

L'animal de cette expérience 13, tout en ayant reçu, croyons-nous, 50 milligr. par kilogr., survivait encore après 5 mois, contrairement à ceux de toutes les autres expériences. Y-a-t-il eu erreur de pesée, perte de substance pendant l'administration? Nous ne saurions le dire. Ou bien, puisque l'animal, pendant les premiers jours qui suivent l'administration,

TABLEAU V. — *Influence de l'antidote sur l'empoisonnement par l'anhydride arsénieux.*

No	Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 ingérée — par animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 ingérée — par kilogr. en gr.	Quantité d'antidote donnée en c.c.	Mode d'administration de l'antidote	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	11 mai 1901	1409	0,014	0,010	20	2' après en une fois	— (?)	> 60 j.	Poids : 12 mai 1345 gr.; 20 mai [illegible]; 30 mai 1035 gr.; 10 juin [illegible]; 11 juill. 1100 gr. (plus [illegible] dans la suite).
2	30 avril	1400	0,014	0,010	»	id.	+	3 1/2 j.	» 1 mai 1360 gr.; 2 mai [illegible]; 3 mai 1273 gr.; 4 mai [illegible]
3	25 avril	1355	0,020	0,015	»	5' id.	+	4 jours	» 26 avr. 1245 gr.; 27 avr. [illegible]; 28 avr. 1184 gr.; 29 avr. [illegible]; 30 avril 910 gr.
4	26 mars	2390	0,036	0,015	»	8' id.	+	25 jours	» 1 avril 2274 gr.; 10 avril [illegible]; 20 avril 1200 gr.
5	27 mars	1995	0,040	0,020	»	2' id.	+	6—7 j.	» 28 mars 1971 gr.; 29 mars [illegible]; 30 mars 1930 gr.; 31 mars [illegible]; 1 avr. 1807 gr.; 2 avr. [illegible]
6	27 mars	2280	0,045	0,020	»	3' id.	+	12 jours	» 28 mars 2200 gr.; 29 mars [illegible]; 30 mars 2028 gr.; 31 mars [illegible]; 1 avr. 1850 gr.; 2 avr. [illegible]; 3 avr. 1860 gr.; 4 avr. [illegible]; 5 avr. 1800 gr.; 6 avr. [illegible]; 7 avr. 1580 gr.; 8 avr. [illegible]
7	27 mars	2080	0,052	0,025	»	4' id.	+	42 heures	» 28 mars 2015 gr.; 29 mars [illegible]
8	21 mars	2675	0,066	0,025	»	3' id.	+	4 jours	» 22 mars 2685 gr.; 23 mars [illegible]; 25 mars 2395 gr.; 26 mars [illegible]
9	id.	2275	0,068	0,030	»	5' id.	+	4 1/2 j.	» 22 mars 2267 gr.; 23 mars [illegible]; 25 mars 2045 gr.; 26 mars [illegible]
10	10 janv. 1901	982	0,029	0,030	»	5' id.	+	12 heures	» 873 gr.
11	14 déc. 1900	1885	0,075	0,040	30	10' id.	+	36 heures	» 1642 gr.
12	24 oct. 1900	2783	0,140	0,050	50	10 c.c. 5' après et 25' après 40 c.c.	+	3 jours	» 25 oct. 2475 gr.; 28 oct. [illegible]
13	23 oct.	2415	0,120	0,050	»	par 10 c.c. toutes les 5'	—	> 149 j.	» 24 oct. 2372 gr.; 25 oct. [illegible]; 30 oct. 2195 gr.; 7 nov. [illegible]; 19 nov. 2200 gr.; 27 nov. [illegible]; 20 déc. 2195 gr.; 11 mars [illegible] 2520 gr.; 21 mars 2505 gr. [illegible] observé dans la suite.
14	27 nov.	1860	0,130	0,070	30	10' après en une fois	+	2 1/2 j.	» 1585 gr.
15	8 nov.	2360	0,240	> 0,100	50	1' id.	+	1 1/2 j.	» 2000 gr.

a présenté une perte de poids assez notable et que d'autre part il eût une diarrhée manifeste et assez prolongée, on peut se demander si, accidentellement, il n'y a pas eu évacuation rapide d'une notable fraction du poison. Rappelons ici, — nous le signalons déjà plus haut — que la diarrhée est un symptôme constant de l'intoxication arsenicale : l'augmentation de la péristaltique, une sécrétion gastro-intestinale plus abondante, l'évacuation de selles plus molles, quasi liquides, peuvent évidemment avoir

pour effet, au moins à l'occasion, d'entraîner rapidement des parties notables du poison, et de l'évacuer comme tel. C'est peut-être là un des facteurs de la variabilité de la toxicité de l'arsenic.

Aussi bien, la survie du lapin 13 (tableau V) doit être considérée comme fortuite, et d'après les autres expériences de ce tableau, nous devons conclure que l'antidote de l'arsenic, loin d'être utile, de sauver les animaux, de prolonger au moins leur existence, est au contraire nuisible, et précipite la mort. (S'il est vrai que dans certaines expériences du tableau V, la survie est plus longue que dans les expériences correspondantes du tableau IV, dans ce dernier tableau nous notons une série de survies définitives, alors que tous les animaux du tableau V — sauf le 1 et le 13 — meurent, et la plupart rapidement).

Cette toxicité plus grande d'As_2O_3 en présence de l'antidote est peut-être due au fait sur lequel Ph. de Clermont et J. Frommel appelaient déjà l'attention en 1878 : « Lorsqu'on ajoute de la magnésie à de l'eau tenant en suspension du sulfure d'arsenic, celui-ci est presque instantanément décoloré, et il se forme deux combinaisons : un sulfarsénite de magnésie $Mg_3(AsS_3)_2$, soluble dans l'eau, et un arsénite, $MgHAsO_3$, insoluble(1). Le fait est exact, comme nous l'avons pu vérifier, et le filtrat de ce mélange contient de l'arsenic qu'on peut déceler par les moyens habituels.

Si l'As_2O_3, administré per os, devient à un moment donné du As_2S_3, — L. A. Buchner(2), entre autres, prétend avoir constaté sa présence chez une personne empoisonnée par As_2O_3, — le magnésie, qui fait partie de l'antidote actuellement officinal, aurait pour conséquence de solubiliser le composé arsenical, et de le rendre ainsi plus toxique.

Quoi qu'il en soit de ces interprétations, en présence de nos résultats, contradictoires, au moins en apparence, de ceux sous l'égide desquels l'antidote de l'arsenic a fait son entrée dans le monde médical, nous avons tenu à analyser et à refaire exactement les expériences de Bunsen et Berthold.

L'antidote expérimenté et recommandé par ces auteurs était préparé de la manière suivante(3) : une solution de sulfate ferreux pur est oxydée

(1) Sur la valeur de la magnésie comme antidote de l'acide arsénieux. Note de MM. Ph. de Clermont et J. Frommel. (Comptes-rendus des séances de l'Académie des Sciences de Paris. Vol. 87, Juillet-Décembre 1878, pp. 332-333).

(2) Neues Repertorium der Pharmacie, t. XVII, p. 386.

(3) Loc. cit., p. 20.

à chaud par HNO_3, précipitée ensuite par NH_3, et l'hydrate ferrique lavé par décantation.

Pour prouver l'activité de cet antidode, ils ont institué une série d'expériences, partie sur des chiens, — nous parlerons plus loin de celles-ci, — partie sur des lapins, et les expériences relatées sur ces derniers sont au nombre de 4 (1).

Pour un premier lapin (nº 23) la dose d'As_2O_3 dissous dans l'eau (à l'aide d'ammoniaque) fut de 0,06 gr. par animal.

Chez les trois autres, la dose d'As_2O_3 administré en poudre était de 0,03 gr. par animal (expér. 24, 25, 26); immédiatement après, 15 minutes après, respectivement et après une heure, fut donnée une toujours même quantité d'antidote, soit 0,6 gr. en Fe_2O_3 (plus quelques gouttes d'ammoniaque dans l'expérience 24).

Le premier animal fut tué après 7 jours, et l'autopsie ne révéla, paraît-il, aucune lésion.

Les trois autres sont renseignés comme ayant survécu.

Nous avons, d'une part, préparé cet antidote ne renfermant que de l'hydrate ferrique, exactement d'après les indications des auteurs. D'autre part, nous avons choisi des animaux de poids variant entre 1200 et 2600 gr. environ, et leur avons administré 0,03 ou 0,06 gr. d'As_2O_3 comme tel, ou en solution fowlérienne; et cela avec le résultat indiqué dans les tableaux VI et VII ci-dessous.

TABLEAU VI. — *Liqueur de* Fowler *et antidote de* Bunsen *et* Berthold.

Nº	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 (Liq. de Fowler) administrée par animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 (Liq. de Fowler) administrée par kilogr. en gr.	Quantité d'antidote en Fe_2O_3	Mode d'administraton de l'antidote	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	12 juin	1845	0,03	0,016	0,6	Sondage, 20' après	+	< 3 jours	Poids : 1740 gr.; 1625 gr.; 1518 gr.
2	11 »	1560	0,03	0,020	0,6	Sondage, après mélange in vitro	+	15 jours	» 1547 gr.; 1420 gr.; 1445 gr.; 1380 gr.; 1343 gr.; 1317 gr.; 1290 gr.; 1200 gr.; 1180 gr.; 1160 gr.; 1150 gr.; 1110 gr.; 1104 gr.; 1075 gr.; 1013 gr. +
3	12 »	1575	0,03	0,020	0,6	Sondage, 35' après	+	1 1/2 jour	» 1420 gr.; 1378 gr. +
4	18 »	2130	0,06	0,028	0,6	Sondage, après mélange in vitro	+	3 jours	» 2000 gr ; 1907 gr.; 1712 gr.
5	6 »	1400	0,06	0,043	0,6	Sonde, 2' après	+	< 12 h.	» 1222 gr.
6	7 »	1272	0,06	0,047	0,6	Sonde, après mélange in vitro	+	< 36 h.	» 1183 gr.; 1095 gr.
7	7 »	1272	0,06	0,047	0,6	Sonde, 1' après	+	< 12 h.	» 1152 gr.

(1) Loc. cit., p. 88 et 89.

TABLEAU VII. — *Anhydride arsénieux et antidote de* BUNSEN *et* BERTHOLD.

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administrée (poudre) par animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administrée (poudre) par kilogr. en gr.	Quantité totale d'antidote Fe_2O_3	Mode d'administration de l'antidote	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	12 juin	2573	0,03	0,012	0,6	Sonde, immédiatement après	—	> 29 j.	Poids : 2554 gr.; 2560 gr.; 2505 gr.; 2610 gr.; 2572 gr.; 2012 gr.; 2008 gr.; 2631 gr.; 2027 gr.; 2570 gr.; 11 juill. 2703 gr.; (plus observé dans la suite).
2	19 »	2045	0,03	0,015	0,6	id.	—	> 22 j.	» 2143 gr.; 2100 gr.; 2113 gr.; 2146 gr.; 2148 gr.; 2150 gr.; 2150 gr.; 2157 gr.; 2120 gr.; 11 juill. 1105 gr. (plus observé dans la suite).
3	8 »	1655	0,03	0,018	0,6	Sonde, 15′ après	—	> 33 j.	» 1690 gr.; 1660 gr.; 1572 gr.; 1589 gr.; 1538 gr.; 1534 gr.; 1578 gr.; 1490 gr.; 1453 gr.; 1478 gr.; 1500 gr.; 1500 gr.; 1500 gr.; 1505 gr.; 1482 gr.; 1488 gr.; 1473 gr.; 1474 gr.; 1453 gr.; 1420 gr.; 11 juill. 1474 gr. (plus observé dans la suite).
4	8 »	1470	0,03	0,020	0,6	Sonde, immédiatement après	+	< 6 jours	» 1472 gr.: 1434 gr.; 1445 gr. 1430 gr.; 1347 gr.; 1260 gr.
5	6 »	1410	0,03	0,021	0,6	Sonde, 2′ après	+	2 1/2 j.	» 1310 gr.; 1300 gr.; 1185 gr.
6	12 »	1210	0,03	0,025	0,6	Sonde, 1 h. après	—	> 29 j.	» 1224 gr.; 1280 gr.? 1314 gr.; 1233 gr.; 1190 gr.; 1191 gr.; 1202 gr.; 1222 gr. 1247 gr.; 1275 gr.; 1268 gr.; 1200 gr.; 1208 gr.; 1260 gr.; 1280 gr.; 1205 gr.; 11 juillet 1313 (plus observé dans la suite).
7	5 »	1710	0,06	0,035	0,6	Sonde, 1′ après	+	4 2/1 j.	» 1620 gr.; 1635 gr.; 1658 gr.; 1540 gr.; 1450 gr.

Comme on voit, tous les animaux ayant reçu la dose totale de 0,06 gr., et même ceux n'ayant reçu en tout que 0,03 gr. sous forme de solution, ont succombé. L'expérience 4, tableau VI, se rapproche le plus de l'expérience 23 de BUNSEN et BERTHOLD; il est possible qu'en donnant à un lapin de 2500—3000 gr. la dose de 6 centigr. de FOWLER, puis l'antidote, il survive 7 jours et davantage, mais la survie définitive ne serait en tout cas qu'exceptionnelle (cf. expér. 9 et 11, tableau II). L'hydrate ferrique seul a tout au plus la propriété de retarder la mort comme le fait pour les petites doses le mélange ferrico-magnésien.

Sur les 7 animaux empoisonnés par As_2O_3 en nature (tableau VII), 4 survivaient encore le 11 juillet (l'observation a dû être interrompue par les vacances; fin septembre tous étaient morts). Seulement, si nous admettons même que ces animaux eussent survécu de façon définitive, faisons remarquer que trois d'entre eux n'ont reçu que 12, 15 et 18 milligr. par kilogramme; or, dans le tableau IV, nous avons 6 animaux ayant reçu les mêmes doses sans antidote, et qui survécurent aussi. Il ne reste donc que la seule expérience 6 qui plaiderait quelque peu en faveur de l'efficacité de l'antidote. Mais ce n'est pas sur une seule expérience, contredite par tant d'autres, qu'on puisse se baser pour conclure à l'utilité de l'antidote. Vu l'ensemble de nos expériences, nous admettons le contraire.

Quoique cela n'ait pas d'intérêt pratique, faisons remarquer que si on compare d'une part la survie déjà assez longue des lapins 1, 2, 3 et 6 du tableau VII, avec la mort relativement rapide des animaux des expériences 2 à 8 (sauf 4) du tableau V, on est tenté de dire que l'hydrate ferrique seul, contrairement au mélange ferrico-magnésien, n'augmente pas la toxicité d'As_2O_3, ce qui rend plus probable l'action dissolvante de MgO sur l'arsenic, que nous signalions déjà plus haut(1).

En résumé, des expériences qui précèdent, il résulte que l'antidote officinal de l'arsenic, en cas d'empoisonnement par As_2O_3, loin de sauver ou de prolonger au moins la vie, l'abrège; que la mort par la liqueur de Fowler est retardée par ce même antidote, pour les petites doses au moins, sans qu'il y ait survie définitive. Bref, l'arsénite de fer se formant peut-être dans l'un comme dans l'autre cas, possède une toxicité intermédiaire entre celle de la liqueur de Fowler et de l'anhydride arsénieux. Cet arsénite, étant relativement peu soluble, augmente, en cas d'empoisonnement fowlérien, les chances d'une intervention efficace par les méthodes évacuantes. Malheureusement, en ce qui concerne les vomitifs, aucun d'entre eux n'agit sur le lapin; ce réflexe défensif paraît lui faire absolument défaut. Qui plus est, cet animal, qui présente si fréquemment de la diarrhée à l'état pathologique, est quasi insensible à tous nos purgatifs. Nous avons l'un après l'autre essayé, et cela à des doses très élevées, les purgatifs salins, cathartiques et drastiques(2) : on parvient à empoisonner l'animal, mais non à produire une énergique évacuation alvine.

Nous n'avons donc pu démontrer par l'expérimentation chez le lapin jusqu'à quel point la seule évacuation stomacale par les vomitifs, l'exoné-

(1) S'appuyant sur certaines expériences, on a recommandé comme antidotes de l'arsenic diverses autres préparations ferrugineuses (Cf. Köhler : *Ueber die Anwendbarkeit des lösliches Eisenoxydhydrates (Eisenzücker) als Antidot in Fällen von Arsenvergiftung*. Berl. Kl. Woch., no 35, S. 373, 1869, etc.). Nous ne pouvons évidemment émettre d'opinion motivée sur leur valeur. En tous cas, ils n'ont point supplanté l'antidote à l'oxyde ferrique dont nous avons mis à épreuve l'efficacité dans les nombreuses expériences que nous venons de relater.

(2) Sulfate de soude à des doses de 10 et 30 gr. par animal; sulfate de magnésie à raison de 5, 10, 20 et 30 gr. par animal; magnésie calcinée 1,50 et 3 gr. par animal; calomel 10, 20, 50 centigr. par animal; follicules de sené 1 et 2 gr. en décocté; huile de croton 1 à 5 gouttes; huile de ricin 20—30 gr.; aloës 0,10 et 0,20 gr.; acide cathartinique 10 centigr. par voie gastrique; — lavements enfin : eau 60 c.c.; solution physiologique 50 c.c.; glycérine 10 et 20 c.c.; acide cathartinique 10 centigr.; — et injections hypodermiques de physostigmin. salicylic. 0,2 et 0,3 milligr. et de pilocarpine 1 centigr.

ration de l'intestin par les purgatifs, seules ou combinées avec l'administration de l'antidote, sont capables de combattre l'empoisonnement arsenical.

DEUXIÈME PARTIE.

Expériences sur le chien.

L'antidote primitif de BUNSEN et BERTHOLD, ainsi que l'antidote modifié dans la suite par l'addition de magnésie, nous ayant donné chez le lapin des résultats négatifs, nous avons voulu vérifier aussi son efficacité prétendûment positive chez le chien, (en prenant ici, comme chez le lapin, un animal neuf pour chaque expérience. Il n'y a d'exception que pour les deux premiers animaux du tableau VIII.)

BUNSEN et BERTHOLD(1), ROUYER(2), MARIO SERENA(3), donnant à ce sujet des chiffres divergents, nous avons dû commencer également ici par déterminer la dose mortelle des composés arsenicaux per os.

Nous eûmes recours, d'abord, aux mêmes modes d'administration que chez le lapin; afin d'empêcher le vomissement, nous avons mis en œuvre toute espèce d'artifices indiqués sur les divers tableaux, dans la colonne ad hoc. Les expériences ainsi faites en vue de déterminer la toxicité de la liqueur de FOWLER sont brièvement résumées dans le tableau VIII. Les chiens de cette série, comme ceux des tableaux IX à XII inclus, reçevaient le matin, vers 9—10 heures, leur ration habituelle de pain de seigle; ils étaient mis en expérience d'ordinaire vers 4—5 heures du soir; en général leur estomac renfermait encore des masses alimentaires, ainsi que le démontrent les matières vomies par après.

Comme on voit, le FOWLER donné par la sonde, détermine des vomissements au bout de plusieurs minutes déjà à quelques heures (expériences 1^a, 2^a, 3, 4). Croyant le sondage susceptible de contribuer, au moins, à éveiller le réflexe, nous avons tenté divers mélanges et enrobages. Le FOWLER, mélangé à du lait, (expériences 1^b, 2^b) ou incorporé dans de la mie de pain (expérience 5) fut également rejeté. Les pilules kératinisées avec un corps gras comme excipient, et préparées d'après la formule suivante: As_2O_3, K_2CO_3, ana 0,01 gr, ; axung. porci, carbon pulv ana q. s.

(1) Loc. citat. pp. 34-35.

(2) Thèse de Nancy, 1874.

(3) *Ricerche sull'abitudine all' arsenico.* Il Policlinico. Vol. VII, M. 1900, fasc. 7, pp. 372-376 (et tirage à part).

u. f. inde pil nº 1, (soit un mélange d'anhydride arsénieux et de carbonate potassique, non leur combinaison sous forme d'arsénite), ne donnèrent pas de meilleur résultat (Cf. exp. 6).

TABLEAU VIII. — *Détermination de la dose mortelle de Liqueur de* Fowler *par voie stomacale.*

Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Fowler administrée — par animal — en c.c.	en gr.	par kilogr. — en c.c.	en gr.	Résultat — Survie + Mort	Mode d'administration	Durée d'observation	OBSERVATIONS
(1900) a) 22 févr.	4700	4,7	0,047	1	0,010	—	Sondage	12 jours	Vomissements la nuit. Poids : 26 fév. 4200 gr.
b) 6 mars	3935	19,6	0,196	5	0,050	—	dans du lait	14 »	Vomissements au bout de 10 à 15 minutes.
c) 20 mars	3500	—	0,040	—	0,0114	+	pilules kératinisées	46 »	Pas constaté de vomissements. Mort en cachexie.
a) 22 févr.	3550	10,65	0,1065	3	0,030	—	sondage	12 »	Vomissements la nuit. Poids 26 fév. 3600 gr.
b) 6 mars	3465	17,3	0,173	5	0,050	—	dans du lait	14 »	Vomissements au bout de 20 à 25 minutes.
c) 20 mars	3410	—	0,100	—	0,029	—	pilules kératinisées	> 7 mois	Pas constaté de vomissements.
28 févr.	2955	14,7	0,147	5	0,050	+	sondage	25 jours	Vomissements et diarrhée pendant 2 jours; remange le 2 mars; revomit le 23; malade les 24 et 25, + le 26. Poids : 2007 gr.
3 mars	4620	23,10	0,231	5	0,050	+	id.	4 mois	Vomit 5 minutes après. Mort en cachexie.
25 oct.	4400	0,66	0,066	1,5	0,015	+	mie de pain	51 jours	Vomit 1 à 2 1/2 heures après l'expérience; remange le 27. Poids : 31 oct. 3900 gr.; 3 nov. 3530 gr.; 8 nov. 3600 gr.; 1 déc. 2700 gr.; + le 16 déc. Poids : 2172 gr.
(1901) 23 sept.	3100	—	0,050	—	0,016	—	pilules kératinisées	2 jours seulement	Vomit après 2 heures environ.
18 sept.	5000	2,5	0,025	0,5	0,005	—	injecté dans des cubes de viande	12 jours	Diarrhée, pas de vomissements.
id.	5500	5	0,050	0,9	0,009	—	id.	7 »	Vomissements (viande, bile, mucosités), et diarrhée dans la nuit.
id.	7000	1 (sol. conc.)	0,100	0,14 (sol. conc.)	0,014	—	id.	48 »	Vomissements comme le précédent, et un peu de diarrhée.
19 sept.	6000	20	0,020	3,3	0,033	—	id.	50 »	Vomit après 7 heures. Vomissements et diarrhée le 20 sept.
id.	5700	20	0,020	3,5	0,035	—	id.	34 »	Vomissements et diarrhée.
id.	5000	2 (sol. conc.)	0,200	0,4 (sol. conc.)	0,040	—	id.	11 »	Vomissements au bout de 3/4 d'heure; remange sa viande et la revomit avec bile et mucosités. Diarrhée.

Mario Serena (d'après des renseignements personnels) injectait des solutions concentrées d'arsénite de potassium dans des petits cubes de viande qu'il mêlait à la pâtée des animaux. [Bunsen et Berthold aussi (loc. citat. p. 80) ont employé des mélanges de viande et bouillon avec As_2O_3 et oxyde de fer]. Les 6 essais par nous tentés dans cette voie figurent sous les

numéros 6 à 12 (tableau VIII); ils furent également (à part 7) suivis de vomissements.

Ceux-ci se produisent encore quand on administre l'antidote après le FOWLER (tableau IX, exp. 1), même quand on donne le mélange (tabl. IX, exp. 2); enfin l'antidote seul, tout en étant inoffensif, peut provoquer le vomissement aussi (tableau IX, expér. 4).

TABLEAU IX. — *Liqueur de* FOWLER *et antidote administrés successivement (exp. 1), ou en mélange (exp. 2); antidote infusé seul (exp. 3, 4 et 5).*

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de FOWLER administrée				Mode d'administration	Quantité d'antidote en c.c.	Mode d'administration	Résultat — Survie + Mort	OBSERVATIONS
			par animal		par kilogr.						
			en c.c.	As_2O_3 en gr.	en c.c.	As_2O_3 en gr.					
1	11 oct.	3100	4,6	0,046	1,5	0,015	viande	20	viande	+	Vomissements. Poids: 16 oct. 2750 gr. + le 21 au matin.
2	19 sept.	2800	8,4	0,084	3	0 030	Sonde	50	sonde	—	Vomit le tout, mêlé à des matières alimentaires, en 2 fois, après 3 et 10 minutes. Observé 4 jours.
3	17 sept.	5000						50	»	—	Pas de vomissements. Observé 1 jour.
4	19 sept.	2100						50	»	—	Vomit après 10 minutes. Observé 4 jours.
5	3 oct.	4100						50	dans 100 gr. de viande bouillie et hachée	—	Ne mange d'abord que la moitié et avec méfiance; vide son écuelle peu après. Bien le lendemain, mange. Observé 21 jours.

Voici, maintenant, deux séries d'expériences, parallèles aux deux séries précédentes, mais où l'arsenic (As_2O_3) fut administré en nature, soit par la sonde (celle-ci étant rincée ensuite), soit incorporé à du pain, de la viande, ou enclos dans des capsules de gélatine.

Comme l'indique la colonne des observations, les petites doses (jusque 30 milligr.) ne déterminent pas, en général, le vomissement; les doses plus élevées le provoquent au bout de quelques minutes à plusieurs heures. Il en est encore de même quand on donne, immédiatement après l'anhydride arsénieux, l'antidote.

Par conséquent, quoique l'on fasse (estomac rempli d'aliments, enrobages de toutes sortes, etc.) l'anhydride arsénieux comme la liqueur de FOWLER, arrivé dans l'estomac du chien, provoque, à partir d'une certaine dose, d'une manière presque invariable le vomissement, en général avec d'autant plus de rapidité que la dose est plus élevée, et dans ce cas, la survie devient presque la règle (50 à 100 milligr. par kilogr.) En dessous de 50 milligr. par kilogr. malgré le vomissement, on constate tantôt des survies, au moins assez prolongées, tantôt la mort à des intervalles très irréguliers. En un mot, il est impossible, malgré les nombreuses expériences des tableaux VIII et X de fixer, fut-ce approximativement, la dose mortelle

TABLEAU X. — *Détermination de la dose mortelle d'anhydride arsénieux par voie stomacale.*

N°	Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administrée par animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administrée par kilogr. en gr.	Mode d'administration	Résultat — Survie + Mort	Durée d'observation	OBSERVATIONS
1	12 sept. 1901	4700	0,047	0,010	sondage	—	18 jours	Diarrhée, pas de vomissements. Poids : le 17 sept. 5000 gr.
2	25 oct. 1900	3500	0,0525	0,015	pilule de pain	+	65 »	Pas de vomissements; selles liquides; remange le 27. Poids : 31 oct. 3148 gr.; 3 nov. 3370 gr.; 8 nov. 3300 gr.; 1 déc. 3000 gr.; 17 déc. 2600 gr.; 20 déc. 2250 +.
3	12 sept. 1901	5700	0,114	0,020	id.	—	13 »	Un peu de diarrhée. Pèse 5500 gr. le 5e jour.
4	3 nov. 1900	6800	0,136	0,020	id.	+	66 »	Diarrhée dans la nuit, pas de vomissements; assez bien et remange les jours suivants. Poids : 8 nov. 6800 gr.; 1 déc. 4800 gr.; + 8 janv. (1901) 3980 gr.
5	7 nov. 1900	4750	0,119	0,025	id.	+	7 »	Malade 2 jours; assez bien et remange les jours suivants. Mort avec symptômes de gastro-entérité hémorrhagique.
6	20 sept. 1901	3800	0,114	0,030	viande	—	21 »	Poids : le 25 sept. 3600 gr.
7	13 sept. »	5400	0,162	0,030	pain	+	2 1/2 »	Diarrhée la nuit; vomit, le lendemain, l'eau qu'il boit.
8	13 » »	7100	0,284	0,040	id.	—	12 »	Id. id.
9	20 » »	4700	0,188	0,040	viande	+	1 mois	Vomissements et diarrhée la nuit. Mort en cachexie environ un mois après.
10	13 » »	5200	0,260	0,050	pain	+	1 1/2 j.	Diarrhée dans la nuit; malade le 14, refuse de boire et manger; trouvé mort le lendemain. Poids : 4000 gr.
11	17 » »	7500	0,375	0.050	id.	—	8 jours	Vomit au bout de 35 minutes.
12	21 » »	6000	0,300	0,050	id.	—	6 »	Après 6 1/2 heures vomissements alimentaires, puis muco-bilieux.
13	23 » »	2150	0,107	0,050	capsule de gélatine	+	7 »	Pas de vomissements, au moins dans les premières heures; dévoiement, refuse de manger, maigrit rapidement et meurt.
14	25 » »	3600	0,216	0,060	viande	—	16 »	Vomit moins de 4 heures après.
15	25 » »	5000	0,350	0,070	id.	+	2 »	Vomissements et diarrhée la nuit.
16	25 » »	5500	0,440	0,080	id.	—	28 »	Vomissements et diarrhée dans la nuit.
17	25 » »	6700	0,603	0,090	id.	—	35 »	Idem.
18	25 » »	6700	0,670	0,100	id.	—	44 »	Vomit 6 1/2 heures après l'expérience.

TABLEAU XI. — *Anhydride arsénieux et antidote.*

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	As_2O_3 administré Quantité totale en gr.	As_2O_3 administré Quantité par kil. en gr.	Mode d'administration	Quantité d'antidote en c.c.	Mode d'administration	Résultat — Survie + Mort	Durée d'observation	OBSERVATIONS
1	11 oct.	4200	0,126	0,030	viande	20	viande immédiatement après	—	14 jours	N'a pas vomi, au moins dans les premières heures. Mange le lendemain (selles noires). Poids : 16 oct. 3750 gr; 25 oct. 4200 gr.
2	16 »	3300	0,099	0,030	id.	20	id.	—		Vomit bientôt.
3	3 »	3000	0,090	0,030	id.	30	sonde, 5' après	+ ?	4 »	Vomit après 18 minutes et remange les matières vomies. Bien le 4 oct. Mort accidentellement le 7 (s'est étranglé).
4	16 »	4000	0,160	0,040	id.	30	viande, immédiatement après	—	6 »	Vomit bientôt.
5	17 sept.	5000	0,250	0,050	sonde	50	sonde, immédiatement après	—	24 »	Vomit peu après. Diarrhée muco-sanguinolente le lendemain. Vomit l'eau qu'il boit et refuse de manger. Poids : le 11 oct. 4200 gr.

par kilogramme d'anhydride ou de Fowler administré par voie stomacale chez le chien. Toutefois, il ressort déjà des tableaux IX et XI que l'administration de l'antidote, même en mélange avec le poison, n'enlève pas à celui-ci son action vomitive, non plus que son action toxique, comme les expériences rapportées plus loin le confirmeront de façon péremptoire.

Bunsen et Berthold (loc. cit. pp. 81—83) eurent recours à la ligature de l'œsophage pour combattre le vomissement : malgré la brutalité du procédé, et l'état anormal dans lequel l'animal se trouve ainsi placé, nous nous sommes décidé à déterminer, au moins de manière approximative, et la toxicité de l'arsenic, et l'efficacité de l'antidote chez le chien à œsophage ligaturé. L'animal étant anesthésié par le chloroforme, une ficelle est passée autour de l'œsophage bien isolé, on introduit une sonde per os jusque dans l'estomac, on infuse le composé arsenical enfin et éventuellement l'antidote; puis, la sonde étant rétirée, on resserre énergiquement l'œsophage au moyen de la ligature.

Bien que le chien puisse fort bien survivre à la ligature de l'œsophage (expérience I, tableau XII), nous le voyons rapidement succomber dans tous les cas à des doses de 20 à 30 milligr. par kilogr. d'acide arsénieux avec comme sans antidote. Ces expériences indiquent déjà, d'une part, la grande toxicité de l'arsenic lorsqu'il n'est pas vomi, elles plaident aussi d'autre part contre l'efficacité de l'antidote.

TABLEAU XII. — *Ligatures de l'œsophage.*

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Composé d'As administré	Quantité par kilogr.	Quantité d'antidote en c.c.	Résultat — Survie + Mort	OBSERVATIONS
1	30 sept.	5000				—	Ligaturé sans avoir reçu ni poison, ni antidote. Efforts de vomissement répétés. Enlevé les fils après 24 heures. Survie.
2	25 sept.	2600	Liq. de Fowler	0,030		+	< 12 heures (nos 2 à 7 :) Violents efforts de vomissement, salivation abondante, écumeuse, pendant des heures. Ectasie œsophagienne considérable en dessous de la ligature dans l'expérience n° 2.
3	22 oct.	3815	As_2O_3	0,020		+	< 24 »
4	19 oct.	3500	id.	0,030		+	< 12 »
5	23 oct.	5400	id.	0,020	40	+	< 13 »
6	19 oct.	4500	id.	0,030	50	+	< 36 »
7	27 sept.	6500	id.	0,030	50	+	< 12 »

Ces expériences n'ont pas dû être continuées sur une plus grande échelle parce que, dans l'entretemps, nous avons trouvé un moyen, inoffensif en lui-même, et tout-à-fait efficace et fidèle pour combattre le vomissement.

Celui-ci, lorsqu'il survient chez le chien après administration par voie stomacale de l'arsenic, est évidemment d'origine réflexe; il a son point de départ non dans le pharynx, mais dans l'estomac même, puisqu'il se produit encore après administration du poison complètement enrobé, ou par la sonde. Afin d'empêcher ce réflexe de produire son effet mécanique: le vomissement, nous eûmes l'idée d'agir sur l'appareil nerveux qui le transmet. Avant de donner l'arsenic, nous avons administré à des chiens 1 centigr. par kilogramme de chlorhydrate de cocaïne en solution, dans l'espoir de déterminer ainsi l'anesthésie stomacale, et, par conséquent, supprimer l'excitabilité de son appareil nerveux par l'arsenic : il n'en fut rien; les animaux vomissaient comme auparavant. Cet anesthésique local ne pouvait donc nous rendre le service demandé. D'autre part, ces expériences démontrent aussi, nous semble-t-il, que la cocaïne n'a pas d'action sur l'innervation sensitive inconsciente.

Le vomissement exige l'action synergique de muscles très différents (diaphragme, muscles de la presse abdominale; fermeture du pylore, relâchement du cardia, etc.). Sa production doit donc être commandée par quelque centre coordinateur, dont la localisation n'est pas encore nettement connue. Mais il n'en est pas moins établi que ce centre du vomissement, (ou ces centres) est facile à exciter, non seulement par voie réflexe, mais aussi par action directe, entre autres au moyen de l'apomorphine; comme, d'autre part, il est des substances qui paralysent plus ou moins ce centre de vomissement, et diminuent ainsi son excitabilité réflexe. Parmi les substances plus ou moins paralysantes de ce centre, qui empêchent d'une manière presque tout-à-fait constante le vomissement que tend à produire chez le chien l'anhydride arsénieux ou la liqueur de Fowler, nous avons, tout juste, cet alcaloïde dont dérive l'apomorphine : nous voulons dire la morphine. Celle-ci, et au même titre les préparations qui en renferment, ont évidemment été employées de tout temps chez l'homme, entre autres pour combattre le vomissement. Mais si la morphine est souvent employée pour anesthésier les animaux en cas de vivisection ainsi que dans la pratique vétérinaire, à notre connaissance, on n'en a jamais fait usage dans les laboratoires pour combattre, chez les animaux prompts à réagir par ce réflexe, le vomissement qui se produit en cas d'administration per os de l'arsenic ou d'un autre poison (1).

---

(1) Nous avons constaté depuis que Binz a recouru à un moyen analogue pour empêcher le vomissement des chiens auxquels on a administré du nitrate de soude : nous voulons dire la narcose chloroformique. La narcose morphinique nous paraît

Et pourtant, sans la morphine, il a été, et il nous eut été impossible de déterminer d'une façon convenable chez le chien et la dose mortelle de l'arsenic et la valeur de son antidote.

Le chlorhydrate de morphine — car c'est lui que nous avons employé — injecté sous la peau chez le chien, ne commence à être mortel qu'à partir de la dose de 0,1 gr. par kilogramme. Pour empêcher le vomissement qu'auraient évidemment déterminé l'anhydride arsénieux ou le Fowler, il nous a suffi d'injecter au préalable 1 centigr., 1/2 et même 1/4 de centigr., soit 1/10e, 1/20e ou 1/40e de la dose mortelle. A la suite de l'injection sous-cutanée de ces doses, il survient, après deux ou trois minutes, un peu d'inquiétude, au moins dans les trois quarts des cas des efforts de vomissement qui vident l'estomac, souvent aussi de la défécation. Puis s'installe l'action uniquement paralysante et narcotique de la morphine. Le chien se couche dans l'attitude du sommeil qui est ici la narcose morphinique; et elle dure, profonde, de une à trois heures; l'animal s'en relève pour revenir tout à fait à son état normal (1). Bref, les quantités de 1/4 et surtout celle de 1/2 à 1 centigr. par kilogramme constituent pour le chien la dose simplement hypnotique, ne déterminant chez lui d'autres effets que la dose totale de 1/2 à 1 centigr. chez l'homme : cette dose ne provoque pas, dirons-nous, d'intoxication à proprement parler, mais seulement, pour employer le langage des cliniciens, une action thérapeutique. En tous cas, comme la détermination de la toxicité de l'arsenic, ainsi que les essais de désintoxication par l'antidote, ont tous été pratiqués chez des chiens morphinisés de la même manière, l'influence de cet antidote pouvait et devait apparaître.

4 à 5 minutes après l'injection de la morphine, c'est-à-dire lorsque le sommeil est survenu, avec ou sans vomissements préalables, on peut

---

préférable au triple point de vue de la facilité, de l'innocuité et de la durée (2 heures de narcose profonde après injection de 1/2 centigr.). BINZ et GERLINGER : Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. IX, fasc. 5 et 6.

(1) L'affirmation de NOTHNAGEL et ROSSBACH, disant : « Hunde haben weit über menschentödtende Gaben nöthig, um zum Schlaf gebracht werden zu können ; wir selbst haben mittelgrossen Hunden in grosser Zahl Gaben bis zu 1 gr. unmittelbar in eine Vene gespritzt, ohne auch nur einen einigermassen tieferen Schlaf dadurch hervorrufen zu können... » s'explique sans doute par le fait que ces auteurs ont donné d'emblée une dose trop forte, faisant passer rapidement l'animal de la période narcotique à la période convulsive, comme le déterminent dejà des doses de 8 à 12 centigr. par kilogramme données en injection hypodermique (Cf. NOTHNAGEL et ROSSBACH : Arzneimittellehre, 7e édition, 1894, p. 711).

administrer à ces chiens par voie stomacale au moyen de n'importe quel procédé, n'importe quelle dose d'arsenic sans qu'il se produise, soit pendant le sommeil, soit après le réveil, du vomissement. Sur les centaines d'expériences que nous avons ainsi faites, nous n'avons vu survenir le vomissement que dans trois ou quatre cas et cela après le réveil de l'animal; nous signalerons ces exceptions à l'occasion.

Cette action anti-vomitive de la morphine pendant la narcose nous paraît à l'évidence due à son action paralysante sur le centre du vomissement; l'absence presque constante de vomissement après le réveil peut s'expliquer de diverses façons : d'une manière générale, on sait que le vomissement ne survient qu'à la suite d'une stimulation (du pharynx, de la muqueuse stomacale, etc.), d'une intensité et d'une qualité données. Pendant la narcose, l'action locale de l'arsenic ne provoque pas le vomissement, parce que le centre de vomissement est déprimé; 2 à 4 heures plus tard, lors du réveil, l'action locale de l'arsenic ne provoque sans doute plus la stimulation voulue pour déterminer le vomissement. Quelle que soit l'interprétation, l'absence de vomissements est un fait d'expérience et c'est elle qui nous a permis de déterminer chez le chien la toxicité de l'arsenic à l'intérieur presque avec la même rigueur qu'après injection hypodermique.

Voici quelques généralités sur notre technique opératoire : l'animal étant à jeûn ou non (ce qui importait peu ici, puisque pendant la première période d'action de la morphine, il vidait quand même le plus souvent son estomac), nous lui injections, par kilogramme, la dose indiquée de morphine. Quatre ou cinq minutes après, la narcose s'étant produite, il recevait le poison. L'administration de celui-ci, vu la passivité de l'animal, s'exécute avec la plus grande facilité en quelques instants. Ceci fait, le chien est mis en observation, isolément, et aussi longtemps que possible. Pendant le jour, les phénomènes produits ont pu être notés; nous n'avons pu constater qu'au matin, de façon plus ou moins imparfaite, les phénomènes survenus pendant la nuit.

En opérant ainsi, exclusivement sur des chiens morphinisés, nous avons institué des séries d'expériences qui sont les pendants de celles des tableaux VIII et IX, et des tableaux X et XI, avec cette différence qu'ici les résultats obtenus sont concluants et que nous avons réuni pour le chien la même série de faits concrets que chez le lapin. L'exposé de ces seules expériences-là forme, à vrai dire, la deuxième partie de notre travail, et confirme chez le chien les conclusions que nous tirions de nos recherches chez le lapin.

A. — Liqueur de Fowler et antidote de l'arsenic.

1° *Détermination de la dose mortelle de Liqueur de* Fowler *par voie stomacale.*

L'animal étant en narcose complète, un aide maintenait la tête, et plaçait l'ouvre-bouche, entre les mors duquel nous introduisions une sonde en gomme anglaise poussée jusque dans l'estomac et surmontée d'un entonnoir de verre raccordé par un bout de tube en caoutchouc. Nous infusions dans l'entonnoir quelques c.c. d'eau, puis la dose indiquée de liqueur de Fowler; quelques c.c. d'eau encore servaient à rincer la sonde, qui était retirée lentement. Les expériences ainsi faites constituent le tableau XIII.

TABLEAU XIII. — *Détermination de la dose mortelle de Liqueur de* Fowler *par voie stomacale.*

Chiens morphinisés (nos 1, 3, 4, 6 et 7 : 1 centigr. par kilogr.; nos 2 et 5 : 1/2 centigr. par kilogr.).

No	Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité de liqueur de Fowler administrée per os: par animal en c.c.	par animal As_2O_3 en gr.	par kilogr. en c.c.	par kilogr. As_2O_3 en gr.	Résultat (| Survie, + Mort)	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	8 nov. 1901	2900	1,45	0,0145	0,5	0,005	+	22 jours	Le 13 nov. Poids : 2650 gr.; 18 nov. 2600 gr.; 20 nov. 2700 gr.; 26 nov. 2400 gr.; + le 30 nov. entre 4 et 6 heures.
2	6 janv. 1902	6600	4,95	0,0495	0,75	0,0075	+	14 jours	Poids : 11 janv. 3600 gr.; 15 janv. 5400 gr.; trouvé + 21 janv. (1902).
3	12 nov. 1901	7600	5,7	0,057	0,75	0,0075	+	20 h. environ	Poids : 7400 gr. Un peu de diarrhée.
4	4 nov. 1901	7100	7,1	0,071	1,0	0,010	+	< 12 heures	» 6700 gr.
5	6 janv. 1902	6300	6,3	0,063	1,0	0,010	+	< 18 »	» 6100 gr.
6	4 nov. 1901	9400	18,8	0,188	2,0	0,020	+	< 12 »	» 9300 gr.
7	4 nov. 1901	7500	22,5	0,225	3,0	0,030	+	< 12 »	» 7400 gr.

Nous pouvons en conclure : l'arsénite de potassium, administré par voie gastrique chez le chien, peut déterminer la mort endéans les 24 heures à partir déjà de 7,5 milligr. au kilogramme. A la dose de 5 milligr. °/oo, la mort survient encore, mais par empoisonnement chronique.

2° *Influence de l'antidote de l'arsenic sur l'empoisonnement par la Liqueur de* Fowler.

Peut-on empêcher ou combattre chez le chien une intoxication fowlérienne par l'antidote de l'arsenic?

Après avoir, à des chiens narcotisés, administré l'arsénite de K, tout comme dans la précédente série d'expériences, nous infusions, par la sonde laissée en place, et cela une à deux minutes après le toxique, une quantité d'antidote (préparé d'après les données de la pharmacopée belge, et ainsi que nous l'avons indiqué en détail à propos de nos recherches sur le lapin), plus que suffisante pour combiner tout l'arsenic que reçevait l'animal.

TABLEAU XIV. — *Influence de l'antidote de l'arsenic sur l'empoisonnement par la Liqueur de* FOWLER.

Chiens morphinisés (1 centigr. par kilogramme).

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de liqueur de FOWLER administrée per os				Quantité d'antidote en c.c.	Intervalle	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
			par animal		par kilogr.						
			en c.c.	As_2O_3 en gr.	en c.c.	As_2O_3 en gr.					
1	4 nov.	8100	8,1	0,081	1,0	0,010	40	2'	+	26 jours	Poids : 13 nov. 6900 gr.; 18 nov. 6800 gr.; 20 nov. 7000 gr.; 26 nov. 6500; 30 nov. 5200 gr.; +.
2	12 »	5000	7,5	0,075	1,5	0,015	30	1'	+	48 à 60 h.	13 nov. diarrhée aqueuse; très malade. Poids : 4800 gr.; + le 15 au matin. Poids : 4770 gr.
3	4 »	5400	10 8	0,108	2,0	0,020	60	2'	+	40 à 60 h.	Poids : 4600 gr.
4	12 »	5300	10,6	0,106	2,0	0,020	40	1'	+	< 12 h.	» 5300 gr.; ni diarrhée, ni vomissements.
5	4 »	4900	14.7	0,147	3,0	0,030	80	2'	+	< 12 h.	» 4800 gr.

La première conclusion qu'impose la lecture du tableau XIV, c'est qu'au point de vue de la survie définitive, l'antidote est impuissant vis-à-vis de l'intoxication fowlérienne.

Quant à l'augmentation de la durée de survie, on peut la considérer comme manifeste pour l'expérience I (10 milligr.); à partir de 15 milligr. cette différence tombe brusquement, et à 30 milligr. la mort survient dans les mêmes délais, que l'animal ait reçu l'antidote après le poison ou ce dernier seul.

Le résultat d'ensemble plaide encore moins en faveur de l'antidote que dans nos recherches chez le lapin.

3° *Liqueur de* FOWLER *et antidote mélangés au préalable.*

La présente série d'expériences fut instituée afin de voir si l'arsénite de fer, que forme la liqueur de FOWLER avec l'oxyde, est toxique en lui-même, et si la quantité de l'antidote a quelque influence sur l'empoisonnement.

La technique opératoire fut analogue à celle des précédentes séries d'essais. L'antidote était préparé fraichement, la dose de FOWLER y versée ensuite; le mélange, agité pendant quelques instants au moyen d'une baguette de verre, était infusé par l'entonnoir et la sonde, suivi de quelques c.c. d'eau, au moyen desquels on rinçait avec soin tous les récipients.

Les 6 animaux figurant au tableau que voilà (XV), ont donc reçu la toujours même dose au kilogramme (rapidement mortelle), d'arsénite de K; seule la quantité de l'antidote a varié et l'on voit que ce facteur n'influence que peu la durée de survie; il l'influence même à rebours, car

il y a une légère différence en faveur des chiens qui ont reçu le moins d'hydrate ferrique.

TABLEAU XV. — *Liqueur de* FOWLER *(dose rapidement mortelle) et antidote (quantités variables) préalablement mêlés in vitro et administrés ensemble par la sonde.*

Chiens morphinisés (1 à 4 : 1 centigr. par kilogr.; 5 et 6 : 1/2 centigr. par kilogr.).

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de liqueur de FOWLER en As_2O_3		Quantité d'Antidote en c.c.	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie
			par animal	par kilogr.			
1	18 nov.	3400	0,068	0,020	65	+	< 12 heures
2	18 »	4400	0,088	0,020	60	+	< 12 »
3	18 »	4200	0,084	0,020	30	+	< 12 »
4	19 »	5800	0,116	0,020	19	+	18 à 19 »
5	21 »	7700	0,154	0,020	12,5	+	22 »
6	25 »	7220	0,144	0,020	6	+	14 »

Si l'on administre en mélange avec l'hydrate ferrico-magnésien des doses plus petites de FOWLER, la durée de survie est plus grande, sans être définitive pour cela (tableau XV^{bis}).

TABLEAU XV^{bis}. — *Liqueur de* FOWLER *et antidote préalablement mêlés in vitro et administrés ensemble par la sonde.*

Chiens morphinisés (exp. 1 et 2 : 1/2 centigr. par kilogramme; exp. 3 : 1 centigr. par kilogramme).

No	Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $KAsO_2$ administrée (en As_2O_3)		Quantité d'antidote administrée en mélange (en c.c.)	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
			par animal	par kilogr.				
1	6 janv. 1902	5400	0,054	0,010	30	+	10 jours	Poids : 11 janv. 4300 gr.; 15 janv. 4000 gr.
2	6 janv. 1902	6400	0,096	0,015	50	+	14 »	» 11 janv. 6000 gr., 15 janv. 5400 gr. 20 janv. + 4700 gr.
3	8 nov. 1901	3800	0,057	0,015	30	+	23 »	» 13 nov. 3400 gr.; 18 nov. 3200 gr.; 20 nov. 3400 gr.; 26 nov. 3000 gr.; + le 1 dec.

Dans deux essais, enfin, nous avons substitué à l'antidote officinal, soit du lait de magnésie (tableau XV^{ter}, expér. 1) soit l'oxyde de fer préparé d'après les indications de BUNSEN et BERTHOLD (tableau XV^{ter}, expérience 2).

A tous points de vue, le résultat est aussi peu favorable que dans le tableau XV.

TABLEAU XV[ter]. — *Liqueur de* Fowler (*dose rapidement mortelle*) *et lait de magnésie ou antidote de* Bunsen *et* Berthold, *infusés ensemble par la sonde après mélange préalable in vitro.*

Chiens morphinisés (1 centigr. par kilogramme).

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $KAsO_2$ (en As_2O_3)		Nature de l'antidote donné en mélange et quantité	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie
			par animal	par kilogr.			
1	18 nov.	3200	0,064	0,020	2 gr. MgO délayés dans 30 c.c. H_2O	+	< 12 h.
2	18 nov.	3400	0,068	0,020	10 c.c. à 2 % Fe_2O_3	+	13 1/2 h.

B. — Anhydride arsénieux et antidote de l'arsenic.

1° *Détermination de la dose mortelle d'anhydride arsénieux.*

Nous avons pu noter, chez le lapin, une différence très nette de toxicité entre les composés solubles et insolubles. Le chien se montre plus sensible, d'une manière générale, à l'empoisonnement par l'arsenic; mais l'on pourra se rendre compte par les expériences de la présente série que chez lui aussi As_2O_3 est moins toxique, et surtout moins rapidement mortel que les doses correspondantes de liqueur de Fowler.

Le chien, en narcose morphinique, était maintenu par un aide qui plaçait l'ouvre-bouche. La poudre d'anhydride, pesée et enrobée dans une hostie, était prudemment portée dans le pharynx; une traction en avant de la langue, au moyen d'une pince, et quelques c.c. d'eau versés dans l'arrière-bouche assuraient la déglutition du poison et sa pénétration jusque dans l'estomac (on peut substituer à la traction linguale la fermeture des narines de l'animal pendant quelques secondes).

Le tableau XVI nous démontre que : avec 10 et 15 milligr. par kilogramme, l'on observe une intoxication chronique. A partir de 20, 30 milligr. l'intoxication peut-être soit aiguë déjà (20—40 heures), soit encore très chronique (34 à 41 jours); avec 30 milligr. nous notons même une survie.

L'animal 6, le seul qui survive, est précisément le premier sur lequel nous avons essayé de combattre les vomissements par la narcose morphinique. D'après nos protocoles, il a présenté de la diarrhée abondante et des vomissements le lendemain de l'expérience. Peut-être est-ce cette réaction qui l'a sauvé. Il s'agit en tous cas d'un fait exceptionnel.

Au-delà de 30 milligr. la mort rapide est la règle. Nous faisons

abstraction de l'expérience 11 : le chien coté sous ce numéro a eu des vomissements et de la diarrhée abondante pendant la première nuit, soit plus de 8 heures après ingestion du toxique. Cette réaction naturelle tardive de l'organisme eut encore pour effet de transformer l'intoxication aiguë qui le menaçait en un empoisonnement chronique.

TABLEAU XVI. — *Détermination de la dose mortelle d'anhydride arsénieux.*

Chiens morphinisés (1 à 12 : 1 centigr. par kilogr.; 13 : 1/2 centigr. par kilogr.).

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 d'administrée		Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
			par animal	par kilogr.			
1	8 nov.	5100	0,051	0,010	+	18 jours	Poids : 13 nov. 4500 gr.; 18 nov. 4200 gr.; 20 nov. 4500 gr.; 20 nov. 3800 gr.; + le 27 nov. 3700 gr.
2	8 »	3100	0,046	0,015	+	25 »	» 13 nov. 3500 gr.; 18 nov. 3300 gr.; 26 nov. 2900 gr.; + le 3 déc. 2100 gr.
3	13 »	7900	0,158	0,020	+	41 »	» 18 nov. 7700 gr. 20 nov. 7500 gr.; 26 nov. 7300 gr.; 3 déc. 7300 gr.; 10 déc. 7300 gr ; 19 dec. 6600 gr.; + le 25 déc. 5155 gr.
4	5 »	6400	0,128	0,020	+	40 heures	» 5900 gr.
5	13 »	6700	0,167	0,025	+	3 1/2 j.	» 17 nov. 5700 gr.
6	24 oct.	4000	0,120	0,030	—	> 83 j.	» 15 nov. 3600 gr.; 18 nov. 3750 gr.; 20 nov. 3800 gr.; 26 nov. 3500 gr.; 3 déc. 3200 gr.; 10 déc 3500 gr.; 19 déc. 3050 gr.; 28 déc. 2900 gr.; 11 janv. (1902) 3300 gr.; 15 janv. 3300 gr.
7	13 nov.	6000	0,180	0,030	+	34 jours	» 18 nov. 6000 gr.; 20 nov. 5900 gr.; 26 nov. 5300 gr.; 3 déc. 5100 gr.; 10 déc. 4600 gr.; + le 17 déc.
8	29 oct.	4700	0,141	0,030	+	< 20 h.	» 4500 gr.
9	25 »	4620	0,185	0,040	+	< 36 h.	» 4300 gr.
10	29 »	3300	0,132	0,040	+	< 36 h.	» 3000 gr.
11	29 »	7700	0,385	0,050	+	14 à 15 j.	» 6200 gr. Vomissements et diarrhée abondante dans la nuit qui suivit l'expérience, soit après > 8 heures.
12	25 »	4200	0,210	0,050	+	< 36 h.	» 3800 gr.
13	30 »	5000	0,250	0,050	+	< 18 h.	» 4800 gr.

Le tableau XVI nous prouve enfin, comme nous le disions tantôt, que l'anhydride arsénieux, moins rapidement mortel chez le chien que la liqueur de FOWLER, est notoirement plus toxique chez cet animal que chez le lapin (1). Et dans aucun cas nous n'avons dû atteindre les doses indiquées

(1) Pour le lapin comme pour le chien, la différence de toxicité de As_2O_3 administré comme tel ou sous forme de liqueur de FOWLER nous paraît dûment établie par nos expériences (voir tableaux I, IV, XIII et XVI, aussi VIII et X); nous avons également déterminé la dose mortelle de As_2O_3 en nature et sous forme de FOWLER chez le cobaye et le pigeon, et avons constaté une différence de même ordre. Par conséquent, chez les animaux de laboratoire, — et l'on ne voit pas pourquoi il n'en serait pas de même chez l'homme — l'anhydride arsénieux, administré comme tel per os, est à peu près à moitié moins toxique que la même quantité de As_2O_3 administrée par la même voie sous forme de solution de FOWLER. Dès lors, il y a lieu de fixer la dose maxima de l'arsénite

par Bunsen et Berthold (loc. cit. pp. 34—35) et Rouyer (loc. cit.) pour déterminer des morts certaines, voire rapides.

Les tableaux XIII et XVI, comparés aux tableaux VIII et X prouvent surabondamment que chez des chiens morphinisés la mort par des doses de 10 à 30 milligr. de Fowler et de 10 à 50 milligr. d'As_2O_3 est bien déterminée par l'arsenic; comme d'autre part ils démontrent que la survie des chiens non morphinisés après ingestion de doses plus grandes et même très élevées (jusqu'à 5 c.c. de Fowler et 0,1 gr. de As_2O_3 par kilogramme) doit évidemment être attribuée à l'expulsion par le vomissement de la presque totalité du poison ingéré.

2° *Influence de l'antidote de l'arsenic sur l'empoisonnement par l'anhydride arsénieux.*

Nous avons noté, chez le lapin, l'action paradoxale de l'antidote ferrico-magnésien sur empoisonnement par As_2O_3. A cette occasion, il fut dit pour quel motif les essais de mélange préalable sont inutiles.

Poison et contrepoison furent donc, ici aussi, donnés l'un après l'autre, en combinant la technique des essais que nous venons d'exposer (poudre d'anhydride dans une hostie) avec le sondage effectué pour administrer l'hydrate ferrique seul. L'intervalle entre les deux parties de l'expérience fut le plus souvent de une à deux minutes, au maximum de 10 minutes.

L'ensemble de ces expériences (tableau XVII), loin de donner une survie définitive, montre que si l'on administre l'antidote à un chien qui reçut au préalable de l'anhydride arsénieux : avec 10 à 15 milligr. °/₀₀ déjà on peut obtenir une intoxication subaiguë, voire aiguë (expériences 2 et 4), à partir de 20 milligr., la mort survient toujours par empoisonnement aigu en de très brefs délais (moins de 12 à moins de 36 heures au plus); dans ce dernier cas on retrouve encore à l'autopsie de l'oxyde de fer recouvrant la paroi de l'estomac.

Dans les cinq premières expériences de ce tableau (XVII), la quantité d'oxyde ferrique administrée par l'antidote, — puisque chaque centimètre cube de celui-ci en renferme 0,025 gr., — dépasse toujours 10 et atteint plus de 25 fois celle de As_2O_3; dans les expériences 6 à 10, Fe_2O_3 est à As_2O_3 en chiffres ronds comme 7.5/1, 8.5/1, 6/1, 4.4/1 et 3.6/1.

à la moitié de celle de l'anhydride arsénieux, ce que ne fait aucune pharmacopée. C'est là également un fait dont les experts toxicologues devront tenir compte dans leurs conclusions, et cela en sens inverse de celui indiqué par Ogier, qui dit (Traité de chimie toxicologique, Paris 1899, p. 283) que l'acide arsénieux est plus toxique, à poids égal que les arsénites solubles.

TABLEAU XVII. — *Influence de l'antidote sur l'empoisonnement par l'anhydride arsénieux.*

Chiens morphinisés (1 centigr. par kilogramme).

Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administré par animal	Quantité d'As_2O_3 administré par kilogr.	Quantité d'antidote en c.c.	Mode d'administration	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
13 nov.	7600	0,076	0,010	30	(Hostie et sonde) 7′ après	+	30 jours	Poids : 18 nov. 7400 gr.; 20 nov. 7000 gr.; 26 nov. 7300 gr.; 3 déc. 7100 gr.; 10 déc. 6200 gr.; + le 14 déc.
8 »	3000	0,030	0,010	30	id. 5′ après	+	< 3 1/2 j.	» 2500 gr.
13 »	3700	0,055	0,015	30	id. 10′ après	+	13 1/2 j.	» 18 nov. 37 gr.; 20 nov. 3600 gr.; 26 nov. 3100 gr. + le 27 nov. 3100 gr.
8 »	5300	0,079	0,015	60	id. 1′ après	+	< 12 h.	» 5400 gr.
5 »	4500	0,090	0,020	60	id. en 2 fois 7′ et 17′ après	+	< 12 h.	» 4450 gr.
28 oct.	4500	0,135	0,030	30	id. 3′ après	+	< 36 h.	» 4000 gr.
29 »	3800	0,114	0,030	30	id. 2′ après	+	< 36 h.	» 3350 gr.
28 »	5400	0,216	0,040	40	id. 2′ après	+	< 24 h.	
29 »	7500	0,300	0,040	40	id. 2′ après	+	< 36 h.	» 6800 gr.
27 nov.	9200	0,460	0,050	50	id. 1′ après	+	< 24 h.	» 8900 gr.

Ne fut-ce qu'afin d'éviter qu'on puisse nous faire l'objection d'avoir laissé mourir des chiens faute de contrepoison, nous avons tenu à refaire les expériences 5 à 10 du tableau XVII, en prodiguant à nos animaux, cette fois, d'amples doses d'hydrate ferrique (cf. tableau XVII^bis^). Fe_2O_3 y est à As_2O_3, à peu près dans les rapports suivants : 22/1, 25/1, 22/1 et 22/1.

TABLEAU XVII^{bis}. — *Influence de l'antidote sur l'empoisonnement par l'anhydride arsénieux.*

Chiens morphinisés (1/2 centigr. par kilogramme).

No	Date de l'expérence (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administrée par animal	Quantité d'As_2O_3 administrée par kilogr.	Quantité d'antidote totale en c.c.	Administrée après	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie
1	28 déc.	3780	0,075	0,020	50	2′	+	18 à 24 heures.
2	id.	2780	0,083	0,030	60	2′	+	< 12 »
3	id.	2920	0,116	0,040	80	2′	+	< 12 »
4	id.	3610	0,180	0,050	120	2′	+	< 12 »

Le résultat est encore moins bon, — si possible, — puisque à un point de vue absolu la durée de survie est moindre que pour les essais où il fut donné moins d'antidote.

Voici terminée l'exposition de nos différentes séries d'expériences sur le chien avec les composés arsenicaux et l'antidote officinal. Nous avons fait abstraction de toutes les données ne se rapportant pas de façon directe à l'étude de l'antidote. Il nous reste à résumer en peu de mots les expériences de BUNSEN et BERTHOLD instituées chez le même animal (1).

a) Chiens à qui l'on donna la masse du poison et du contrepoison neutralisés avant l'expérience.

Expérience 16. Toute petite chienne, pas encore âgée d'un an; reçut, après avoir jeûné 48 heures, mélangée à de la viande et du bouillon, une quantité d'arsénite de fer, dont la teneur en As_2O_3 atteignait 15 grains (0,90 gramme). Elle n'eut ni vomissements ni selles dans les 12 premières heures, ne manifesta même aucun malaise. Les selles subséquentes consistaient surtout en les matières qui servirent à l'expérience.

Expérience 17. Un chien plus grand et très vieux, reçut la même quantité de mélange avec les mêmes suites.

A ces deux expériences nous opposons les 6 dernières expériences du tableau 12 : ces animaux reçurent de l'arsénite de fer à des doses beaucoup moindres et ne vomirent point; mais pas un seul ne survécut 24 heures. D'autre part, dans les expériences 1, 2 et même 4 du tableau IX, (chiens non morphinisés) nous n'avons pu éviter le vomissement.

b) Chiens — avec ligature de l'œsophage.

Expérience 18. Petite chienne, neuf mois, reçut 4 grains (0,24 gr.) d'As_2O_3 en nature, avec une quantité d'hydrate ferrique correspondant à 100 grains (6 grammes) de Fe_2O_3, suspendue dans de l'eau rendue légèrement ammoniacale. L'œsophage fut ligaturé. L'animal mourut du 6e au 7e jour. D'après l'auteur, ni les symptômes ni l'autopsie n'auraient révélé le moindre indice de l'empoisonnement par l'arsenic.

Expérience 19. A une toute petite chienne (basset), de neuf mois, on injecta par la sonde œsophagienne 8 grains (0,48 gramme) d'As_2O_3 pulvérisé, plus une quantité de contrepoison représentant 130 grains (7,80 gr.) de Fe_2O_3, suspendue dans de l'eau très légèrement ammoniacale. Ligature de l'œsophage. Reçut le lendemain en lavements, 1,95 gr. et 2,60 gr. de

(1) Loc. cit. p. 79 à 88.

Fe_2O_3; le surlendemain, à nouveau en lavement, deux fois 1,95 gr. plus 0,975 gr. Mort le 9e jour.

A ces deux expériences nous opposons les expériences 5, 6 et 7 du tableau XII : dans aucune d'elles nous n'atteignons de loin pas ces doses totales d'As_2O_3, et nos animaux succombèrent en moins de 12 à 36 heures.

c) Chiens dont l'œsophage ne fut pas ligaturé.

1° L'animal vomit librement.

Expérience 20. Petite chienne, 10 mois, reçut 10 grains (0,60 gr.) d'As_2O_3 dissous, et aussitôt une quantité d'antidote représentant 100 grains (6 gr.) de Fe_2O_3. Vomit après 12 minutes, à diverses reprises. On lui présenta, ensuite, quelques cuillerées d'antidote étendu de lait. Il revomit. Pas de malaise apparent dans la suite. L'animal vomit encore quelques fois les jours suivants et se rétablit. (Cfr. Notre tableau IX, expérience 1. L'animal reçut 13 fois moins d'arsénite dissous, et proportionnellement 12 fois moins d'hydrate ferrique; il vomit aussi, mais mourut nonobstant en moins de 10 jours).

2° L'animal remangea, soit de lui même, soit forcé par la faim, en partie ou tout-à-fait la masse vomie constituée de poison et d'antidote.

Expérience 21. Petite chienne, 8 mois. Reçut 5 grains (0,30 gramme) d'As_2O_3 dissous, et quelques minutes après une quantité d'antidote représentant 70 grains (4,20 grammes) de Fe_2O_3. Vomit après quelques minutes. Les matières vomies furent recueillies, mêlées à de la viande et présentées au chien. L'animal remangea le tout en l'espace de trois jours, et survécut.

Expérience 22. Petit chien, presque à jeûn, reçut 15 grains (0,90 gr.) d'As_2O_3 pulvérisé malaxé avec de la viande; deux minutes après, la quantité correspondante d'antidote. Vomissements après 37 minutes. Après une heure 41 minutes, nouvelle portion d'antidote; derechef vomissements. L'animal remangea de tout, reçut encore quelques cuillerées d'antidote et revomit. Il était complètement rétabli le lendemain.

En résumé, si nous comparons attentivement les 7 expériences de Bunsen et Berthold sur le chien, à la centaine d'expériences que nous avons faites, — et venons de relater, — chez le même animal, il ne nous reste, au point de vue de l'action de l'antidote, qu'à poser le dilemme : ou bien les expériences de Bunsen et Berthold sont fautives, — ou bien les nôtres.

TROISIÈME PARTIE.

Traitement de l'empoisonnement par l'arsenic.

L'antidote de l'arsenic étant inopérant, comment combattre l'empoisonnement chez les animaux et aussi chez l'homme?

L'arsenic, toxique par lui-même, ne peut être annihilé, comme c'est le cas pour nombre de poisons composés d'éléments inoffensifs, mais toxiques par leur assemblage moléculaire; on ne peut donc songer qu'à le transformer provisoirement, ainsi que l'ont déjà fait tant d'expérimentateurs, en un composé moins offensif. En tous cas, le traitement complet de l'empoisonnement arsenical, comme de tous ceux du même genre (mercure, plomb, etc.), doit aussi s'efforcer de faire disparaître aussi vite que possible l'arsenic de l'organisme.

Comme composés d'arsenic moins toxiques que l'anhydride arsénieux, l'arsénite de potassium et aussi l'arsénite de fer, — pour une même teneur en As, — nous connaissons entre autres le cacodylate qui est soluble, et aussi le sulfure arsénieux, insoluble.

Provisoirement, nous n'entrevoyons aucun moyen de transformer au sein de l'organisme un composé inorganique d'arsenic en un composé organique semblable à l'acide cacodylique. Par contre, la transformation à l'intérieur de l'estomac de l'anhydride arsénieux comme tel ou sous forme de composé alcalin, en sulfure correspondant, — voire même à l'intérieur de l'intestin, — n'est peut-être pas au-dessus de nos moyens. Nous avons ainsi été ramenés à plus de cent ans en arrière, pour ainsi dire aux premiers essais systématiques de désintoxication de l'arsenic à l'aide de H_2S ou des sulfures solubles.

Husemann (1) prétend même que le sulfure arsénieux pur, débarrassé de As_2O_3, n'est pas du tout toxique.

Quoiqu'il en soit, nous avons pris des quantités déterminées de liqueur de Fowler, précipité l'arsenic, après acidification, par H_2S, chassé l'excès de H_2S par ébullition, recueilli le précipité qui s'était produit, et administré ainsi sous forme de As_2S_3, la quantité correspondante de As_2O_3.

Les expériences instituées de cette manière ont donné les résultats consignés dans le tableau XVIII.

La toxicité de As_2S_3 se manifestant, en tous cas, moins rapide que celle de la liqueur de Fowler, nous avons cherché à provoquer à l'intérieur de l'estomac la précipitation de l'arsenic en sulfure.

---

(1) Deut. med. Woch., 1892, Nr 48 und 50. Sonderabdruck. p. 20. Ref. Kunkel Handbuch der Toxikologie. Jena, 1896, p. 255.

TABLEAU XVIII. — *Détermination de la dose mortelle de sulfure d'arsenic par voie stomacale.*

Chiens morphinisés (1/2 centigr. par kilogramme).

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2S_3 administrée totale	par kilogr.	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	21 nov.	3600	0,036	0,010	+	8 1/2 j.	Poids : 26 nov. 3100 gr.; + 30 nov. au matin 2800 gr.
2	21 »	3800	0,076	0,020	+	14 1/2 j.	» 26 nov. 3400 gr.; 3 déc. 3200 gr.
3	21 »	6500	0,195	0,030	+	25 1/2 j.	» 26 nov. 5600 gr.; 3 déc. 5000 gr.; 10 déc. 4900 gr. + 17 déc. (1901) 3900 gr.
4	26 »	4285	0,215	0.050	+	14 jours	» 27 nov. Selles molles, assez malade. 3 déc. 3700 gr.; + 10 déc. 2900 gr.
5	3 déc.	4400	0,440	0,100	+	< 12 h.	» 4350 gr.

Nous savons fort bien qu'un excès de sulfure alcalin, ou même d'alcali, dissout le sulfure d'arsenic. Mais, escomptant la réaction plus ou moins acide du milieu stomacal, nous avons quand même voulu vérifier par nous même l'action du sulfure de sodium, en proportions diverses, sur l'empoisonnement fowlérien.

Le résultat fut désastreux : le tableau XIX en témoigne.

TABLEAU XIX. — *Influence du sulfure de sodium sur l'empoisonnement par la Liqueur de* FOWLER.

Chiens morphinisés (nos 1 à 5, 1 centigr. par kilogramme; nos 6 et 7, 1/2 centigr. par kilogramme).

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Liqueur de FOWLER en As_2O_3 total	par kilogr.	Na_2S en c.c. (solut. 4%)	Rapport de Na_2S à As_2O_3	Donnés à intervalles de	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	19 nov.	2700	0,054	0,020	3,5	1/1	immédiatem. après	+	15 h.	Diarrhée. Poids : 2550 gr.
2	19 »	2000	0,040	0,020	5,0	2/1	id.	+	12 à 13 h.	» » 1950 gr.
3	19 »	2800	0,056	0,020	14,0	4/1	id.	+	12 h.	» » 2600 gr.
4	19 »	2400	0,048	0,020	24,0	8/1	id.	+	< 24 h.	» » 2300 gr.
5	19 »	5300	0,106	0,020	106,0	16/1	id.	+	< 12 h.	Poids : 5200 gr.
6	25 »	9380	0,187,5	0,020	5,8	1/2/1	5' après	+	< 12 h.	» 9300 gr.
7	25 »	6300	0,126	0,020	1,95	1/4/1	id.	+	< 12 h.	Diarrhée. Poids : 5500 gr.

Dans certaines expériences du tableau qui précède, la quantité de sulfure infusée dans l'estomac était suffisante pour donner éventuellement lieu à la formation d'un sulfure double d'arsenic et de sodium, qui est, lui, très toxique, ainsi que le démontre l'expérience 1 du tableau suivant (tableau XX) où 20 milligr. de As_2S_3 furent préalablement dissous par une quantité juste suffisante de Na_2S, puis administrés; on pourrait d'autre

part transformer une intoxication chronique par As_2S_3 en une intoxication aiguë en donnant du Na_2S après le sulfure d'arsenic; c'est ce que nous avons tenté de faire dans les expériences 2, 3 et 4 de ce même tableau XX; le résultat de l'expérience 3 de ce tableau confirme la plus grande toxicité du sulfure double.

TABLEAU XX. — *Sulfure d'arsenic et sulfure de sodium administrés après mélange préalable (exp. 1) ou l'un après l'autre (exp. 2, 3 et 4).*

Chiens morphinisés (1/2 centigr. par kilogramme).

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2S_3		Quantité de Na_2S (sol. 4 °/₀) en c.c.	Intervalle	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS.
			total en gr.	par kilogr. en gr.					
1	26 nov.	5500	0,110	0,020	q. s. ad. sol.		+	> < 12 h.	Poids : 5400 gr.
2	25 nov.	6700	0,134	0,020	8,5	5′	+	< 21 j.	» 26 nov. 6700 gr.; 3 déc. 5000 gr.; 10 déc. 5300 gr.; + 16 déc. 4320 gr.
3	26 nov.	4285	0,086	0,020	10,7	5′	+	> < 12 h.	» 4300 gr.
4	3 déc.	5600	0,112	0,020	15,0	immédiatem. après	+	17 1/2 j.	» 10 déc. 5600 gr.; 19 déc. 4850 gr.; + 21 déc. 4082 gr.

TABLEAU XXI. — *Liqueur de* Fowler, *hydrogène sulfuré ou sulfure de sodium, et un acide, administrés l'un après l'autre.*

Chiens morphinisés (1/2 centigr. par kilogramme).

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Fowler en As_2O_3		Acide administré	en quantité de	Composé sulfuré administré	en quantité de (en c.c.)	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
			total en gr.	par kilogr. en gr.							
1	3 déc.	4700	0,094	0,020	HCl normal	5 c.c.	H_2S (à 3 volumes)	14.1	+	20 h.	Poids : 4500 gr.
2	5 »	3960	0,079	0,020	acide tartrique (sol. à 10 °/₀)	3 »	id.	30	+	9 1/2 j.	Un peu vomi la nuit; 10 déc. 3600 gr.; + 15 déc. 2820 gr.
3	26 nov.	6300	0,126	0,020	acide tartrique	2 gr./20 aq.	Na_2S (sol. à 4 °/₀)	15,5	+	< 36 h.	27 nov. selles molles, puis aqueuses; vomissements muco-bilieux. + 28 nov. au matin, 5300 gr.
4	3 déc.	4700	0,094	0,020	HCl normal	6 c.c.	id.	12	+	2 1/2 j.	Poids : 4270 gr. (Na_2S + HCl immédiatement après $KAsO_2$).
5	3 »	4580	0,092	0,020	id.	5,75 »	id.	11,5	+	14 h.	Poids : 4350 gr. (Na_2S + HCl 3 min. après $KAsO_2$).
6	5 »	2430	0,048	0,020	acide tartrique à 10 °/₀	1,2 »	id.	6	+	< 12 h.	Poids : 2400 gr.
7	6 »	5140	0,103	0,020	id.	10 »	id.	10	+	21 h.	
8	6 »	3320	0,066	0,020	id.	6,5 »	id.	6,5	+	< 12 h.	
9	6 »	4750	0,095	0,020	id.	7,5 »	id.	7,5	+	< 36 h.	

Cependant, quelle que soit la quantité de H_2S ou de Na_2S mise en présence de l'arsénite de K, si le milieu est acide, il se forme *in vitro* de l'As_2S_3 et rien que cela. Ne pourrait-on pas, après avoir introduit dans l'estomac une dose mortelle de liqueur de FOWLER, rendre le milieu stomacal suffisamment et assez longtemps acide pour permettre aux composés sulfurés de transformer l'arsénite en As_2S_3, et de réduire ainsi la toxicité de la liqueur de FOWLER à celle de As_2S_3 telle que la précise le tableau XVIII?

Dans cet ordre d'idées, nous avons donc infusé dans l'estomac de plusieurs chiens une toujours même dose mortelle de 0,020 gr. de liqueur de FOWLER (calculée ici comme ailleurs en As_2O_3), puis quelques minutes après, nous avons introduit dans ce même organe, tantôt un acide, puis H_2S en solution; tantôt du Na_2S, puis une quantité suffisante d'acide, ou inversément, variant en divers sens, et la quantité de sulfure, et la quantité d'acide, afin de saisir peut-être ainsi les proportions adéquates au milieu stomacal, — proportions variables d'après la composition du contenu, de la sécrétion, de l'absorption, etc. — Ces différents essais sont résumés dans le tableau XXI.

Nous n'avons pas besoin d'insister sur les résultats : ils sont encore décourageants.

BUNSEN et BERTHOLD — nous les citons pour la dernière fois, et on nous excusera de ne pas avoir cité tous les auteurs qui se sont plus ou moins occupés de la désintoxication arsenicale (1), — BUNSEN et BERTHOLD, donc, après avoir fait l'historique des différents antidotes recommandés déjà de leur temps contre l'arsenic, le terminent en s'appropriant un passage d'ORFILA, disant : « Ce phénix pharmaceutique est encore à trouver », et ils croyaient pouvoir enfin présenter au monde médical — que l'on nous passe l'expression — ce merle blanc. Nous croyons avoir démontré à saturation qu'il n'en est rien, et que même à l'heure actuelle, nous ne possédons aucune substance chimique réellement capable de transformer l'acide arsénieux, dissous ou non, en une substance même relativement inoffensive, une fois que ce poison a franchi le cardia.

Mais que fera enfin le médecin appelé devant un malade empoisonné par l'arsenic?

---

(1) La bibliographie afférente aux questions que nous venons de traiter se trouve consignée dans « Handbuch der speciellen Therapie der inneren Krankheiten, von Penzoldt-Stintzing, Bd. II, S. 77, » et « Index catalogus, 1880, vol. I, p. 570—578. »

Ici encore nous sommes amené à chercher d'imiter ou de seconder simplement l'organisme, dont les réflexes du vomissement et de la diarrhée tâchent naturellement à évacuer le poison. Chez certains animaux, chiens, chats, pigeons même, le réflexe du vomissement est très développé et suffit, dans nombre de cas, à sauver l'animal qui a ingéré une dose mortelle d'As_2O_3 ou de liqueur de Fowler (cfr. tableaux VIII et X). Chez d'autres, lapins, cobayes, ce réflexe fait défaut, et ils succombent ainsi inévitablement dès que la dose du poison est suffisante. L'homme, nous semble-t-il, occupe à ce point de vue une place intermédiaire : à la suite d'un empoisonnement par l'arsenic, le vomissement se produit assez souvent, la diarrhée peut survenir ; mais, la littérature médicale le démontre, il n'en succombe pas moins dans un certain nombre de cas. C'est que l'évacuation stomacale et intestinale n'a été ni assez rapide ni assez complète. Dès lors, le médecin doit se demander si, en provoquant, ou en secondant le vomissement et la diarrhée, il ne pourrait pas sauver la vie de son malade.

C'est là la question que nous avons cherché à résoudre expérimentalement chez le chien.

Pour retirer de l'estomac le poison y introduit, nous disposons principalement de deux moyens : la sonde stomacale (lavage), et les vomitifs.

Exposons d'abord les expériences où, à l'aide de la sonde nous avons, autant que possible, lavé l'estomac : le chien étant morphinisé, nous lui administrions, de la manière indiquée plus haut, ou de la liqueur de Fowler ou de l'anhydride arsénieux, aux doses spécifiées dans les tableaux respectifs. (XXII, a et b). Puis, à des intervalles différents, nous lui introduisions une sonde aussi large que possible, reliée à un grand entonnoir; et d'après le procédé usuel, nous lavions l'estomac avec les quantités de liquide énumérées dans les colonnes ad hoc.

Pour préciser la portée des résultats obtenus par ce lavage, il faut comparer le tableau XXIIa avec le tableau XIII et le tableau XXIIb avec le tableau XVI. Cette comparaison démontre de façon manifeste que le lavage, en retirant de l'estomac une partie du poison, prolonge la survie, mais ne sauve jamais.

Moins pour la liqueur de Fowler, mais surtout pour l'anhydride arsénieux (qu'il est très difficile de retirer complètement même d'un ballon de verre en le lavant comme l'estomac), les résultats si incomplets pourraient être attribués à ce que, dans cet estomac vide, le poison reste fixé dans le mucus, dans les plis et replis de la muqueuse. Le vomissement déterminait-il

peut-être une évacuation plus complète du poison ? C'est qu'en effet, non seulement il vide l'estomac de son contenu, mais très probablement il est précédé et accompagné d'une sécrétion gastrique assez abondante, de sorte

LAVAGE DE L'ESTOMAC.

TABLEAU XXII. — A) *Liqueur de* FOWLER.

Chiens morphinisés (1/2 centigr. par kilogramme).

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	$KAsO_2$ en AS_2O_3 total	par kilogr.	Lavage fait avec :	à un intervalle de	Durée du lavage	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
1	19 déc.	3100	0,031	0,010	3 lit. Na_2CO_3 2 % + 1 litr. d'eau ordinaire	1 h.	12'	+	12 1/2 j.	Assez bien les premiers jours. Poids : 28 déc. 2880 + le 1 janv. (1902).
2	23 »	6200	0,124	0,020	3 lit. Na_2CO_3 2 % + 3 litr. d'eau ordinaire	5'	14'	+	17 jours	Poids : 28 déc. 5400 gr.; 10 janv. (1902) + 3740 gr.
3	12 »	3700	0,074	0,020	2 lit. Na_2CO_3 2 %	5'	11'	+	6 1/2 j.	Poids : + 3100 gr. (à l'autopsie, lésions très atténuées).
4	10 »	6300	0,126	0,020	1 1/2 litre K_2CO_3 3 %	5'	8'	+	< 12 h.	
5	14 »	3000	0,060	0,020	3 lit. Na_2CO_3 2 %	1 h.	10'	+	6 1/2 j.	
6	17 »	8300	0,166	0,020	3 lit. Na_2CO_3 2 % + 3 lit. d'eau	2 h.	13'	+	18 1/2 j.	(Le lavage retire de l'estomac encore des aliments !) Poids : 19 déc. 8000 gr.; 28 déc. 7000 gr. + 5 janv. (1902) 5400 gr.
7	18 »	6500	0,325	0,050	3 lit. Na_2CO_3 2 % + 3 lit. d'eau	2 h.	18'	+	< 12 h.	Poids : 6300 gr. (à l'autopsie, lésions très accusées).

B) *Anhydride arsénieux.*

Chiens morphinisés.

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	As_2O_3 donné total	par kilogr.	Lavage fait avec :	à un intervalle de	Durée du lavage	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	27 déc.	5410	0,135	0,025	3 lit. Na_2CO_3 2 % + 2 litr. d'eau	15'	13'	+	13 jours	Poids : 28 déc. 5100 gr.
2	28 nov.	4000	0,200	0,050	2 litr. solution physiol. à 9 ‰	41'	20'	+	10 1/2 j.	» + 3100 gr.
3	17 déc.	7500	0,375	0,050	3 lit. Na_2CO_3 2 % + 3 litr. d'eau	15'	14'	+	9 1/2 j.	» 19 déc. 7300 gr.
4	19 »	6200	0,310	0,050	id.	4 h.	25'	+	4 jours	
5	7 »	2555	0,127	0,050	1 litre solution physiol. à 9 ‰	25'	10'	+	< 12 h.	

que de chaque cellule vers l'intérieur de l'estomac se produit une espèce de courant liquide plus ou moins capable d'entraîner le poison et de permettre ainsi le rejet de ce dernier. De fait, si l'on s'en rapporte aux tableaux VIII et X où l'arsenic était administré chez des chiens non

morphinisés et où le vomissement survenu était l'effet du poison, on constate des survies nombreuses, définitives pour des doses même plusieurs fois mortelles. La survie se montre plus fréquente, nous l'avons dit déjà, pour les doses élevées que pour les doses mortelles simples.

Il est donc certain que le vomissement seul peut sauver l'animal et il semble permis de conclure aussitôt qu'en accélérant et en multipliant l'acte du vomissement, les cas de survie doivent être plus nombreux. C'est ce que nous avons cherché à démontrer par des expériences spéciales à l'aide des vomitifs proprement dits, parmi lesquels nous avons choisi le chlorhydrate d'apomorphine en injections hypodermiques, et le sulfate de cuivre à l'intérieur aux doses renseignées dans les tableaux XXIIIA, A^{bis} et B.

Dans le but de pouvoir provoquer le vomissement à des intervalles voulus après l'administration du poison, nous avons fait nos premiers essais sur des chiens morphinisés. Mais comme la morphine, qui empêche le vomissement arsenical, empêchait aussi le sulfate de cuivre, ainsi que l'apomorphine, si ce n'est à des doses excessives, de provoquer le vomissement, nous avons dû en revenir au mode expérimental employé dans les essais des tableaux VIII et X; en d'autres mots, donner le Fowler et l'anhydride arsénieux à des chiens non morphinisés. Puis, le vomissement arsenical seul s'étant produit ou non, le provoquer, respectivement le répéter par les vomitifs précités. Afin d'expérimenter dans des conditions plus semblables (éviter l'influence du contenu stomacal) tous les chiens des tableaux XXIIIA, A^{bis} et B étaient à jeûn depuis 24 à 36 heures, détail important, qui peut nous expliquer la différence de résultat de ces tableaux avec ceux des tableaux VIII et X.

En cas d'intoxication fowlérienne, le vomissement spontané et provoqué atténue donc notablement les effets du poison; à certaines exceptions près, la survie devient longue, sans être définitive comme dans certaines expériences du tableau VIII. En tous cas, le vomissement comparé au lavage après les mêmes intervalles paraît plus efficace.

De même, en cas d'empoisonnement par l'acide arsénieux, la survie des animaux du tableau XXIIIB est en moyenne plus longue que celle des animaux du tableau XXIIB. Mais comment se fait-il qu'aucun des animaux du tableau XXIIIB n'ait survécu définitivement, puisque nous laissions non seulement le vomissement se produire, mais le provoquions même, alors que différents chiens du tableau X, non traités par les vomitifs, mais vomissant de la seule façon spontanée, ont survécu plus longtemps, et même de manière définitive à des doses identiques? C'est que, croyons-nous, — et nous le disions déjà plus haut, — ces animaux-ci étaient

à jeûn, ceux-là avaient l'estomac rempli d'aliments au moment de l'ingestion du poison, qui, de plus, était encore enrobé dans la plupart des cas. Les conditions du milieu dans lequel arrivait l'arsenic étaient donc essentiellement différentes.

Puisque, le poison étant infusé dans un estomac vide, ni le lavage, ni le vomissement n'en expulsent d'ordinaire une dose suffisante pour empêcher la mort, il faut bien admettre qu'il a disparu de l'estomac soit par absorption stomacale soit par évacuation dans le duodénum. Bien des faits démontrent qu'une substance soluble, arrivant dans un estomac vide, peut-être absorbée en quelques instants, et, s'il s'agit d'un poison, provoquer très rapidement une intoxication générale. Rien n'empêche donc, quand il s'agit de la liqueur de Fowler, d'attribuer l'inefficacité du lavage surtout, et en partie des vomitifs, à l'absorption trop rapide du poison par l'estomac à jeûn. Mais cette absorption si rapide, pour l'anhydride arsénieux, fort peu soluble d'une manière générale, ne se comprend pas.

D'autre part, l'inégalité de la durée de survie à la suite des lavages faits ou des vomissements déterminés après les mêmes intervalles et après les mêmes doses, nous amène à admettre que les insuccès du traitement sont dûs en partie à ce que l'estomac réagit contre l'arsenic non seulement par le vomissement, mais aussi et peut-être même avant, par des péristaltiques physiologiques évacuant son contenu dans le duodénum.

Les recherches de Penzoldt, de von Mering, de Ide et de leurs élèves (Cf. La Cellule, vol. XIV, p. 296; vol. XVII, pp. 285 et 325) démontrent qu'en cas de vacuité de l'estomac, la plus grande partie des liquides ingérés quitte rapidement ce viscère, et est résorbée dans l'intestin. Après trente minutes, il n'en resterait dans l'estomac qu'une partie peu importante.

« Cette quantité d'aliments (ou de boisson) qui passe non digérée dans l'intestin, dit Marbaix (loc. cit., p. 297), devient très importante quand il s'agit d'aliments toxiques ou de médicaments violents. » Nous croyons donc que, l'estomac étant vide, si nous y infusons une dose mortelle de liqueur de Fowler ou d'acide arsénieux plus ou moins dilués avec de l'eau, la péristaltique stomacale, provoquée déjà par l'eau seule, et accélérée encore par l'action de l'arsenic, peut évacuer, parfois déjà après quelques instants, la majeure partie du poison dans l'intestin.

Cette considération, entre autres, nous a amené à tenter l'étude systématique des purgatifs seuls sur l'empoisonnement arsenical, afin de voir si par la purgation seule on pouvait empêcher d'une manière suffisante l'absorption du poison, et par conséquent sauver l'animal.

Nous basant, pour éviter les multiples essais avec les nombreux

TABLEAU XXIII. — A) *Liqueur de* FOWLER *et apomorphine.*

Chiens non morphinisés.

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Liqueur de FOWLER administrée par sondage — par animal — en c.c.	par animal — en As_2O_3	par kilogr. — en c.c.	par kilogr. — en As_2O_3	Apomorphine inj. hypoderm. — par animal en gr.	par kilogr. en gr.	Injectée après	Vomit après	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
1	21 déc.	6035	12,1	0,121	2,0	0,020	0,06	0,01	5′	3′	+	64 jours	Poids : 28 déc. 5800 gr.; 6 [illegible] 4800 gr.; + 23 févr. (1902) [illegible] gr. Pas de vomissements [illegible] tanés avant l'injection d[illegible] morphine.
2	21 »	5420	10,84	0,108	2,0	0,020	0,055	0,01	14′	2′	+	10 1/2 j.	Vomit spontanément après [illegible] nutes; injecté 4 minutes [illegible] revomit après 2 min. Poids : 28 déc. 4000 gr.
3	21 »	4980	9,96	0,099	2,0	0,020	0,049	0,01	15′	2′	+	23 jours	Vomit spontanément après [illegible] nutes; injecté 2 min. [illegible] revomit 2 min. après. Poids : 28 déc. 4050 gr.
4	31 »	6010	30,0	0,300	5,0	0,050	0,06	0,01	8′	1′	+	22 »	Vomit spontanément après [illegible] nutes; injecté 1 min. [illegible] revomit 1 min. plus tard. Poids : 11 janv. 5400 gr; 15 janv. [illegible] gr.; 23 janv. + Poids : 4015 gr.

A^bis) *Liqueur de* FOWLER *et sulfate de cuivre.*

Chiens non morphinisés.

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Liqueur de FOWLER administrée par sondage — par animal — en c.c.	par animal — As_2O_3 en gr.	par kilogr. — en c.c.	par kilogr. — As_2O_3 en gr.	$CuSO_4$ par kilogr. en gr. (sondage)	Donné après	Agit après	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
1	23 déc.	4920	9,8	0,098	2,0	0,020	0,05	8′	1′	+	22 jours	**Vomit sponte sua après 7 min. CuS[illegible] 1 min. après, agit après 1 min.**
2	23 »	4870	24,3	0,243	5,0	0,050	0,05	6′	1′	+	< 12 h.	**Vomit spontanément après 3 min. CuS[illegible] 3 min. après. Vomissements après 1 m[illegible] Poids : + 4640 gr.**

B) *Anhydride arsénieux et apomorphine.*

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Morphine par kilogr.	As_2O_3 donné — total	As_2O_3 donné — par kilogr.	Apomorphine — par animal en gr.	Apomorphine — par kilogr. en gr.	Injectée après	Vomit après	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
1	7 déc.	5270	pas de Morphine	0,263	0,050	0,010	0,0019	22′	2′	+	21 1/2 j.	Poids : 10 déc. 5020 gr.; 19 déc. 4600 gr.: 28 déc. 3600 gr.
2	21 »	2270	»	0,113	0,050	0,022	0,01	30′	1′	+	7 1/2 j.	Poids : 28 déc. 1900 gr.
3	21 »	3230	»	0,161	0,050	0,032	0,01	1 h.	4′	+	13 à 13 1/2 j.	» 28 déc. 2950 gr.
4	21 »	3660	»	0,183	0,050	0,036 0,036	0,01 0,01	2 h. 2 h. 20′		+	12 à 15 h.	N'a vomi que du mucus [illegible] 3 ou 4 reprises.
5	21 »	3020	1/4 ctgr.	0,150	0,050	0,030	0,01	3 h.	2′	+	8 1/2 j.	Poids : 28 déc. 2500 gr.
6	10 »	6000	1/2 »	0,300	0,050	0,01 0,01	0,00167 0,00167	20′ 25′	> 10′	+	23 3/4 j.	Vomissements et diarrhée la nuit. Poids : 19 déc. 5100 gr.; 28 déc. 4300 gr. 2 janv. (1902) + 3720 gr.
7	28 nov.	5400	1/2 »	0,270	0,050	0,01 0,04	0,0019 0,0074	32′ 1 h. 08′	> 8′	+	25 1/2 j.	Vomissements et diarrhée la nuit. Poids : 3 déc. 4500 gr.; 10 déc. 4000 gr.; 19 déc. 3700 gr.; 24 déc. + 3625 gr.
8	12 déc.	5700	1/2 »	0,285	0,050	0,057 0,057	0,01 0,01	2 h. 2 h. 10′		+	< 12 h.	Constaté ni vomissements, n[illegible] diarrhée.

purgatifs, sur les données de la littérature, nous avons surtout employé la colocynthine, qui est, en effet, assez active chez le chien pour l'indication à remplir ici (1).

Afin d'empêcher le vomissement de l'arsenic administré, et dans l'espoir de pouvoir saisir ainsi l'effet de la seule exonération purgative, nous avons essayé de provoquer la purgation chez des chiens morphinisés d'abord et empoisonnés ensuite, et cela à l'aide de la colocynthine (4 centigr. par kilogramme) comme aussi à l'aide de l'huile de croton (une goutte par kilogramme).

Autre obstacle ici : la morphine, de même qu'elle empêche le vomissement, empêche aussi, à un haut degré, la purgation de se produire, ce qui indique, soit dit en passant, que l'exagération de la péristaltique par les substances purgatives constitue le mécanisme principal de leur mode d'action.

Les essais tentés ainsi, sur des chiens tantôt morphinisés, tantôt non morphinisés, sont réunis, avec les détails ad hoc, dans les tableaux XXIVA, B et B^{bis}.

Comme on le voit par les expériences 2 à 6 (tableau XXIVA), la purgation qu'a pu produire la colocynthine malgré la morphine a été insuffisante pour évacuer le poison. Les animaux sont morts à peu près dans les mêmes laps de temps que ceux des expériences correspondantes du tableau XIII. L'expérience 1 de ce même tableau XXIVA, où le poison et la colocynthine ont été vomis en partie, est, au point de vue de la survie, du même ordre que plusieurs expériences du tableau VIII et du tableau XXIIIA. L'action de la purgation sur l'empoisonnement par l'anhydride arsénieux semble un peu mieux ressortir des expériences des tableaux XXIVB et B^{bis}; en effet chez les deux chiens morphinisés la survie de 40 heures et 13 jours (avec sulfate de magnésie) est supérieure au moins à celle des expériences 12 et 13 du tableau XVI; de même la survie assez conséquente des animaux 1 et 2 du tableau XXIVB ne plaide pas contre une certaine certaine action des purgatifs en cas d'empoisonnement par As_2O_3.

Pour élucider nettement l'action des purgatifs en cas d'empoisonnement arsenical, il faudrait instituer une série d'expériences, dont les

(1) BAUM : *Ist Colocynthin ein Abführmittel für unsere Hausthiere?* Archiv f. wiss. u. prakt. Thierheilk. XX, 1. Heft. Cité dans : Centralblatt für Physiologie. Band IX, 1895, p. 803.

TABLEAU XXIV. — A) FOWLER *et colocynthine.*

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Morphine injectée par kilogr.	Liqueur de FOWLER administrée par animal en c.c	par animal en As_2O_3	par kilogr. en c.c.	par kilogr. en As_2O_3	Colocynthine totale en gr.	Colocynthine par kilogr. en gr.	Donné après	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
1	24 déc	4548		9,1	0,091	2,0	0,020	0,182	0,04	5′	+	25 j.	Vomissements spontanés 7 min après la colocynthine. Un peu de diarrhée la nuit. Poids 28 déc. 3000 gr.; 11 janv 3400 gr 15 janv. 3200 gr.
2	27 »	2620	1/4 ctgr. après 1[er] vom[t]	5,2	0,052	2,0	0,020	0,105 0,210	0,04 0,08	17′ 36′	+	<12 h.	Vomissements spontanés 7 min après le FOWLER; revomit 1 minute après la colocynthine. Injection morph. 0 min. après Colocynthine 12 min. plus tard: A peine un peu de diarrhée dans la nuit.
3	27 »	3160	1/2 ctgr. après 1[er] vom[t]	15,8	0,158	5,0	0,050	0,126	0,04	10′	+	<12 h.	Vomissements spontanés 4 min après le FOWLER; colocynthine 0 min. plus tard; revomit en 2 min.; après 4 min. injection morph. et 8 centigr. par kilogramme de colocynthine: à peine un peu de diarrhée dans la nuit.
4	24 »	5000	1/2 ctgr.	10,0	0,100	2,0	0,020	0,200	0,04	5′	+	<12 h.	Les diverses substances ont été administrées dans leur ordre d'inscription. A peine un peu de diarrhée dans la nuit.
5	25 »	3480	1/2 ctgr.	6,9	0,069	2,0	0,020	0,139	0,04	5′	+	<18 h.	Ni diarrhée, ni vomissements.
6	26 »	5450	1/4 ctgr.	10,9	0,109	2,0	0,020	0,218 0,218	0,04 0,04	5′ 1 h. 24′	+	<12 h.	Substances données dans l'ordre indiqué. Le chien vomit 35 min après la dernière dose de colocynthine. Vomissements et diarrhée la nuit. Poids: + 4720 gr

B) *Anhydride arsénieux et colocynthine.*

Chiens non morphinisés.

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	As_2O_3 donné total	As_2O_3 donné par kilogr.	Colocynthine totale	Colocynthine par kilogr.	Donné après	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
1	23 déc. 1901	7700	0,385	0,050	0,308	0,04	5′	+	7 1/2 j.	Pas de vomissements. Après 2 h., sialorrhée bientôt suivie de diarrhée abondante, qui continue pendant la nuit. Assez bien le lendemain. Poids : 28 déc. 6500 gr ; 31 déc. + 5540 gr.
2	2 janv. 1902	3750	0,187	0,050	0,150	0,04	10′	+	17 jours	Vomit 20 et 33 min. après la colocynthine revomit l'après-midi et le soir, assez malade les jours suivants Poids : 11 janv. 3000 gr 15 janv. 2800 gr ; + 19 janv.

B[bis]) *Anhydride arsénieux et sulfate de magnésie.*

Chiens morphinisés.

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	As_2O_3 en gr. total	As_2O_3 en gr. par kilogr.	$MgSO_4$ en gr totale	$MgSO_4$ en gr par kilogr.	Donnée après	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
1	7 déc. 1901	4220	0,211	0,050	20	4,76	10′	+	40 h.	Pas constaté de purgation.
2	28 nov. 1901	4600	0,230	0,050	10	2,18	39′	+	13 jours	Pas constaté d'effet, si ce n'est 21 heures après l'administration du purgatif; l'effet a persisté le soir et la nuit. Poids : 3 déc. 3700 gr 10 déc. 2700 gr. 11 déc. + 2600 gr.

premières sont déjà faites : à savoir, pratiquer la laparotomie, injecter l'arsenic dans le duodénum, et, après avoir déterminé la dose mortelle du poison ainsi administré, rechercher si la purgation, provoquée après injection intra-intestinale du poison, a une influence sur l'intoxication.

La liqueur de Fowler, administrée de la sorte sous narcose chloroformique, s'est montrée d'une toxicité au moins égale, si pas supérieure, à celle après administration stomacale chez les chiens morphinisés (Cf. tableau XXV).

TABLEAU XXV. — *Liqueur de* Fowler *(Injections intra-duodénales après laparotomie).*

No	Date de l'expérience (1900)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de liqueur de Fowler administrée				Résultat		OBSERVATIONS
			par animal		par kilogr.				
			en c.c.	As_2O_3 en gr.	en c.c.	As_2O_3 en gr.	Survie —	Mort +	
1	9 sept.	4000	1,0	0,010	0,25	0,0025	—		Poids : 11 sept. 3880 gr.; 17 sept. 3600 gr. 3 oct. 4100 gr.; 24 oct. 4000 gr.; 15 janv. (1902) encore en vie.
2	7 »	3550	1,77	0,0177	0,5	0,005		+	< 24 heures.
3	10 »	5800	2,9	0,029	0,5	0,005		+	< 24 »
4	5 »	4044	4,0	0,040	1,0	0,010		+	< 24 »

Si l'on pouvait, chez des chiens empoisonnés ainsi par voie intraduodénale, augmenter la survie ou les sauver par l'administration subséquente de purgatifs, elle démontrerait l'utilité de ces derniers. Ces expériences, nous ne les avons pas réalisées jusqu'ici.

Si nous n'avons encore pu mettre en évidence l'utilité des purgatifs, il n'en est pas de même du traitement par évacuation stomacale. Les expériences des tableaux XXII et XXIII montrent nettement que le lavage, et surtout les vomitifs, appliqués en temps utile, peuvent au moins retarder l'empoisonnement par l'anhydride arsénieux, et d'une façon plus notable que l'antidote, celui par la liqueur de Fowler; mais nos essais de traitement chez les animaux empoisonnés à jeûn sont loin d'avoir donné des résultats aussi favorables que ceux notés dans les tableaux VIII et X, où le vomissement spontané a sauvé nombre d'animaux non à jeûn.

Il y a ici encore une série d'expériences à exécuter et comprenant les points suivants : 1° détermination de la dose mortelle de Fowler ou d'As_2O_3 administrés en mélange à des aliments chez des chiens morphinisés, 2° lavage de l'estomac dans les mêmes conditions, afin de déterminer pendant combien de temps on peut alors retirer encore une

quantité suffisante du poison; 3° étude systématique de l'influence des vomitifs sur l'empoisonnement arsenical, également en cas de réplétion de l'estomac.

INFLUENCE DE L'ANTIDOTE COMBINÉ AUX MOYENS MÉCANIQUES.

TABLEAU XXVI. — A) *Lavage, après administration de Liqueur de* FOWLER *et d'antidote en mélange.*

Chiens morphinisés.

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Morphine par kilogr.	Liq. de FOWLER en As_2O_3 par kilogr.		Quantité totale d'antidote en mélange (en c.c.)	Lavage fait avec	Après intervalle de	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
				en c.c.	As_2O_3 en gr.						
1	20 déc.	7020	1/2 ctgr.	2,0	0,020	40	3 lit. Na_2CO_3 2 % + 3 lit. eau	5′	+	30 jours	Poids : 28 déc. 6100 gr.; 11 janv. (1902) 5300 gr.; 15 janv. [illegible] gr.; 20 janv. + 4040 gr.
2	19 »	3900	id.	2,0	0,020	20	3 lit. Na_2CO_3 2 % + 1 lit. eau	7′	+	< 12 h.	Poids : 3850 gr.
3	26 »	5220	id.	5,0	0,050	100	id.	5′	+	2 1/2 j.	» 4000 gr.

B) *Vomitifs, après Liqueur de* FOWLER *et antidote en mélange.*

Chiens non morphinisés.

N°	Date de l'expérience (1902)	Poids de l'animal en gr.	Liq. de FOWLER par kilogr.		Quantité totale d'antidote en c.c.	Apomorphine par kilogr. en gr.	Donnée après	Vomissements après	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
			en c.c.	As_2O_5 en gr.							
1	2 janv.	2650	2,0	0,020	30	0,01	19′	2′	+	11 1/2 j.	Pas de vomissement spontané avant l'apomorphine. Poids : 11 janv. (1902) 1900 gr. + le 13 janv. 1670 gr.
2	id.	3830	5,0	0,020	80	0,01	20′	2′	+	14 jours	Vomit spontanément après 10 à 15 min. Apomorphine 20 min. après le FOWLER, agit au bout de 2 min. Poids : 11 janv. (1902) 3350 gr.; 15 janv. 3200 gr.; + 16 janv.

C) *Purgatifs, après Liqueur de* FOWLER *et antidote en mélange.*

Chiens morphinisés (N^os^ 1 et 3 : 1/2 centigr. par kilogramme; N° 2 : 1/4 centigr. par kilogramme).

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Liq. de FOWLER par kilogr.		Quantité totale d'antidote en c.c.	Colocynthine par kilogr. en gr.	donnée après	Selles après	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
			en c.c.	As_2O_5 en gr.							
1	24 déc.	4720	2,0	0,020	60	0,04 0,04	11′ 16′	< 1/2 heure	+	23 jours	Poids : 28 déc. 4400 gr.; 11 janv. 4000 gr.; 15 janv. 3700 gr.; 17 janv. + 3265 gr.
2	26 »	3120	5,0	0,050	50	0,04 0,04	5′ 1 h. 10′		+	< 12 h.	A peine un peu de diarrhée. Poids : 2970 gr.
3	25 »	5480	5,0	0,050	100	0,04	5′		+	< 18 h.	Ni diarrhée, ni vomissements.

En tous cas, l'indication clinique qui découle dès maintenant de nos expériences est que l'empoisonnement par l'arsenic, — et sans doute par la plupart des poisons minéraux, — ne pourra être combattu avec quelque chance de succès définitif que par le lavage, surtout par les vomitifs, et peut-être accessoirement par les purgatifs, — non par les antidotes.

Toujours est-il, et c'est là dessus que nous terminons, que l'addition de l'antidote de l'arsenic à la liqueur de FOWLER n'a guère augmenté l'efficacité ni du lavage, ni des vomitifs, ni des purgatifs, ainsi que le démontrent les tableaux XXVIA, B et C(1).

Septembre 1902.

(1) La toxicité de l'arsenic présente une particularité qui mérite d'être relevée ; les très fortes doses tuent après un petit nombre d'heures (et même après quelques minutes par injection intraveineuse de la liqueur de FOWLER) ; à mesure qu'on diminue la dose, la mort survient plus tardivement (soit après quelques jours), et pour les petites doses, seulement après des semaines, et même des mois. Ainsi, une dose unique de 10 à 15 milligr. par kilogramme de As_2O_3 en nature, ou de 5 à 7,5 milligr. de As_2O_3 sous forme de liqueur de FOWLER, amènent d'ordinaire la mort après plusieurs semaines chez le chien, après plusieurs mois chez le lapin. De sorte que la courbe de la toxicité inscrite dans un système co-axial dont l'ordonnée représente les doses, et l'abcisse le temps de survie, est une parabole qui rejoint finalement la ligne horizontale. Par conséquent, à partir d'une dose toxique minimale, l'intoxication produite ne rétrograde jamais dans ses effets, et finit par déterminer la mort : comme nous le disions déjà, la plupart au moins des morts, même très éloignées, consignées dans nos tableaux, sont le fait de l'intoxication et non du séjour au laboratoire. A moins que l'homme ne présente réellement l'accoutumance à l'arsenic, ce que l'on prétend encore toujours, sans l'avoir jusqu'ici jamais pu reproduire expérimentalement chez les animaux, l'action de petites doses, dites non toxiques, administrées à des intervalles même très espacés, doit évidemment s'additionner, et produire ainsi une intoxication mortelle.

Sur la 3-Monométhylexanthine

PAR

LE Dr E. IMPENS.

Les monométhylexanthines ont été d'abord retirées des urines, comme produits de la décomposition régressive que subissent la caféïne, la théobromine, la paraxanthine et la théophylline pendant leur passage dans l'organisme animal. C'est à ce point de vue seul qu'elles fixèrent au début l'attention des expérimentateurs; les quantités de ces substances que l'on obtenait de cette manière, étaient d'ailleurs beaucoup trop minimes pour que l'on pût songer à en entreprendre l'étude pharmacologique comparative.

Ce n'est que tout récemment que, grâce aux travaux de Fischer, on est parvenu à préparer la plupart des dérivés de la xanthine par voie de synthèse. Cette préparation est toutefois encore très laborieuse; aussi n'existe-t-il jusqu'à ce jour que deux publications assez détaillées traitant des monométhylexanthines; ce sont celles d'Albanese (Arch. f. exper. Pathol. und Pharm, Bd. 43, p. 305) et de N. Ach (Arch. für exper. Pathol. und Pharm. Bd. 44, p. 319).

Albanese a étudié l'action de la 3-méthylexanthine et de l'hétéroxanthine sur l'organisme en général et sur les divers appareils en particulier. Il s'est servi dans ses essais, tantôt de produits isolés des urines d'animaux ayant ingéré de la caféïne, tantôt de produits préparés par la méthode synthétique de Fischer. C'est pourquoi l'on a mis en doute certains des résultats qu'il a obtenus sous prétexte que les substances qu'il avait employées n'étaient pas absolument pures ou d'égale composition.

Ach ne s'est occupé que de l'action diurétique des diffrents dérivés de la xanthine; ses conclusions à ce sujet ne concordent pas tout-à-fait avec celles d'Albanese; ce dernier auteur, en effet, a trouvé à la 3-méthylexanthine des propriétés diurétiques extraordinaires, alors qu'Ach n'a pu confirmer cette observation et a au contraire classé cette substance parmi les diurétiques médiocres.

Ayant eu l'occasion de me procurer de la 3-monométhylexanthine pure, préparée suivant une méthode plus simple que celle de FISCHER, sur les détails de laquelle je n'ai pas à insister ici, j'ai cru qu'il n'était pas dénué d'intérêt de refaire quelques essais avec cette substance et d'en comparer les résultats avec ceux d'ALBANESE.

La 3-méthylexanthine dont je me suis servi, se présente à l'état de poudre cristalline blanche, de saveur légèrement amère. Examinée au microscope, elle apparait sous forme de prismes plus ou moins allongés. Lorsqu'elle cristallise lentement de ses solutions aqueuses, il arrive que ces prismes deviennent visibles à l'œil nu et constituent un enchevêtrement volumineux d'aiguilles minces et assez longues.

La 3-méthylexanthine est peu soluble dans l'eau ; à la température ordinaire elle se dissout dans ce véhicule à environ 1 sur 3000 ; la théobromine se dissout à 1 sur 1600, la caféïne à 1 sur 80 environ.

Elle est beaucoup plus soluble dans les lessives alcalines de soude et de potasse, avec lesquelles elle se combine, pour former des sels comme la théobromine.

Les bases plus faibles, comme l'ammoniaque et les bases azotées organiques la dissolvent également. Le sel qu'elle forme avec l'ammoniaque est toutefois moins soluble que ceux de sodium et de potassium ; ainsi, quand on met de la 3-méthylexanthine en contact avec de l'ammoniaque concentrée, elle se dissout d'abord, pour recristalliser quelque temps après à l'état de combinaison ammoniacale ; celle-ci se dissout à nouveau en présence d'un excès d'eau. Avec la baryte la 3-méthylexanthine donne naissance à un sel insoluble, cristallisé en écailles brillantes, et caractéristique, car il la différencie de tous les autres dérivés méthylés de la xanthine ; enfin elle précipite encore de ses solutions, même les plus diluées, en présence de sels d'oxydule de cuivre, à l'état de combinaison cuivreuse.

Il résulte de ces données, que la 3-méthylexanthine est une substance de résorption difficile et lente lorsqu'on la donne en nature. La meilleure façon de l'administrer, est de la dissoudre dans juste la quantité nécessaire de soude caustique, d'ammoniaque diluée ou d'une solution de pipérazine. Il est évident que ces solutions doivent être immédiatement employées, parce qu'au contact de l'acide carbonique de l'air elles se décomposent rapidement.

I. — Essais sur les poissons.

L'action toxique de la caféïne est facile à démontrer chez le poisson, même en solution assez diluée, comme 0,1 %. Cette faible concentration

n'est toutefois même pas réalisable avec la 3-méthylexanthine ainsi que nous l'avons vu, de sorte qu'une comparaison directe avec la caféïne est impossible.

Si l'on plonge un poisson dans une solution sursaturée de 3-méthylexanthine, soit 0,3 sur 500, on n'observe guère qu'une légère hyperexcitabilité réflexe, et un peu de rigidité dans les muscles de la queue, se traduisant par la position courbée en S que prend cette dernière. On ne peut songer à élever la concentration de la solution de 3-méthylexanthine, en dissolvant la base dans un alcali ; ces solutions ont toujours une réaction alcaline très prononcée et sont mal supportées par les poissons sur lesquels elles agissent à la manière d'un caustique.

II. — Essais sur les grenouilles.

La 3-méthylexanthine est facile à injecter aux grenouilles, en solution alcaline sodée ou avec de la pipérazine. La résorption dans le sac lymphatique est assez rapide. Je donnerai, pour plus de brièveté, les protocoles des diverses expériences que j'ai faites :

A) Trois grenouilles temporaria reçoivent en injection dans les muscles extenseurs de la cuisse quelques gouttes d'une solution à 1 % de 3-méthylexanthine avec de la pipérazine. Il ne se produit aucune rigidité musculaire ; la caféïne et la théobromine à la même concentration occasionnent une telle raideur dans les muscles injectés que le membre demeure pendant plusieurs heures dans un état d'extension forcée.

B) Une autre grenouille temporaria reçoit dans les muscles extenseurs de la cuisse droite quelques gouttes d'une solution à 2 % de 3-méthylexanthine dans la soude caustique. Dix minutes après l'injection il se montre une certaine raideur dans le membre postérieur droit ; cette raideur s'accentue peu à peu, et gêne considérablement le saut de l'animal ; la patte postérieure gauche reste tout-à-fait normale. Une heure après l'application du produit, la rigidité musculaire locale tend à diminuer ; elle persiste toutefois encore jusqu'au soir (depuis 3 heures de l'après-midi). Le lendemain la grenouille est entièrement remise. *Il est donc bien évident que la 3-méthylexanthine, tout comme la xanthine elle-même et la plupart des méthylexanthines que nous connaissons, a la propriété de rigidifier les muscles ; mais cette propriété est moins prononcée que chez la caféïne, la théobromine et la théophylline.*

c) Grenouille esculenta, 42 gr. Injection dans le sac lymphatique, de 0,01 gr. en solution avec de la pipérazine, soit 0,000238 gr. par gramme de poids, à 9 h. 50′.

A 9 h. 55′, la grenouille est couverte d'écume sur tout le corps.

10 h. 5′. Les mouvements sont plus raides, plus difficiles.

10 h. 25′. Tout est de nouveau normal.

11 h. 17′. Aucun symptôme.

D) Grenouille esculenta, 26 gr. Injection de 0,01 gr. en solution sodique, soit 0,000384 gr. par gramme de poids, à 9 h. 25′.

9 h. 35′. Les mouvements sont plus gauches, plus raides.

10 h. 10'. Apathie ; la grenouille se relève difficilement de la position dorsale.

10 h. 30'. Les membres sont raides, mais cet état n'est que médiocrement prononcé. Réflexes normaux.

11 h. Même situation.

11 h. 25'. La raideur diminue.

3 h. La grenouille est de nouveau normale.

E) Grenouille temporaria, 43 gr. Injection de 0,02 gr. en solution sodique, soit 0,000465 gr. par gramme de poids, à 3 h. 16'.

3 h. 30'. Mouvements gênés ; se relève mal de la position dorsale.

3 h. 35'. Malgré ses efforts la grenouille ne parvient plus à reprendre sa position normale, quand on la couche sur le dos ; les mouvements sont raides ; la respiration est nulle.

3 h. 40'. Mouvements plus raides encore ; le saut devient presque impossible ; la grenouille retombe sur le dos lorsqu'elle essaie de sauter. Le sens de l'équilibre est toutefois intact ; les réflexes sont normaux.

3 h. 45'. La rigidité musculaire augmente ; les mouvements deviennent très pénibles et sont fort restreints ; la circulation reste bonne.

4 h. 30'. Même état.

4 h. 45'. La rigidité devient toujours plus intense ; les mouvements volontaires ne sont pas abolis.

Le lendemain à 3 heures, la grenouille est morte.

F) Grenouille esculenta, 30 gr.; injection de 0,015 gr. en solution sodique, soit 0,0005 gr. par gramme de poids, à 3 h. 30'.

4 h. 20'. Aucun symptôme net.

5 h. Rien, sinon un peu de gène dans les mouvements.

6 h. Retour à l'état normal.

G) Grenouille esculenta, 46 gr.; injection de 0,03 gr. en solution sodique, soit 0,000652 gr. par gramme de poids à 10 h. 58'.

11 h. 30'. Mouvements spasmodiques, saute de tous côtés violemment, et crie d'une façon convulsive, quand on lui touche le nez ; les réflexes sont exagérés.

11 h. 35'. Il se montre également de la raideur musculaire ; les mouvements deviennent difficiles ; les réflexes sont toujours exagérés ; crie encore quand on la prend ou quand on lui touche le nez, mais moins fort ; se relève mal de la position dorsale ; la respiration est irrégulière.

11 h. 40'. Respiration nulle ; rigidité musculaire générale ; réflexes toujours exagérés.

11 h. 50'. Raideur intense dans tous les membres ; cette raideur est accompagnée d'une contracture convulsive qui donne à la grenouille une position caractéristique ; elle se tient presque immobile sur ses pattes arc-boutées ; elle gonfle encore son thorax pour crier, quand on la prend, mais ne parvient plus à produire de son ; la circulation est difficile et lente.

12 h. Les réflexes deviennent faibles ; la circulation est à peine visible.

12 h. 30'. La grenouille est toute raide ; il n'y a plus de contracture convulsive ; c'est uniquement de la rigidité passive, due à l'action musculaire de la 3-méthylexanthine.

2 h. 45'. Mort apparente ; à l'ouverture du thorax, le cœur bat encore faiblement.

H) Grenouille esculenta, 36 gr.; injection de 0,04 gr. en solution sodique, soit 0,00111 gr. par gramme de poids, à 9 h. 42'.

10 h. Raideur musculaire et maladresse; se relève difficilement de la position dorsale. Pas d'exagération des réflexes.

10 h. 10'. La rigidité augmente; les mouvements sont fort restreints; ne parvient plus à se relever quand on la met sur le dos; respiration nulle.

10 h. 30'. Réflexes nuls; rigidité générale; mouvements nuls, circulation très lente.

10 h. 45'. Mort; cœur en diastole, gonflé de sang, encore excitable.

Schmiedeberg a démontré la différence d'action de la caféïne chez la grenouille temporaria et la grenouille esculenta (Arch. f. exp. Pathologie und Pharmac., Bd, II); alors que chez la première espèce les convulsions tétaniques caractéristiques à cette base xanthique ne se montrent qu'exceptionnellement, et que par contre le phénomène de la rigidité musculaire y est très intense, chez la seconde espèce c'est exactement le contraire qui s'observe. L'esculenta présente à la suite de l'injection de la caféïne de fortes convulsions tétaniques, et pas ou point de rigidité musculaire.

Nous retrouvons ce même phénomène pour la 3-méthylexanthine.

Ainsi qu'il ressort des essais que je viens de relater, la raideur musculaire, quoique ne faisant pas cependant défaut, est moins prononcée, à doses égales, chez l'esculenta, que chez la temporaria; de même ce n'est que chez l'esculenta que l'on observe de l'excitation médullaire.

Il en résulte que la 3-méthylexanthine est moins toxique pour l'esculenta; la temporaria succombe aux troubles circulatoires et respiratoires qu'amène la rigidité générale, à une dose (0,000465 gr. par gramme de poids) qui ne produit chez l'esculenta que de vagues symptômes.

Si nous voulons résumer l'action toxique générale de la 3-méthylexanthine chez la grenouille, nous voyons :

1° qu'elle est beaucoup moins toxique que la théobromine et à plus forte raison que la caféïne (0,01 de théobromine pour une grenouille de 50 à 60 gr. constitue déjà la dose létale certaine; d'après Lazzaro 0,005 gr. de théobromine serait même suffisant);

2° que, comme la caféïne, mais à un degré incomparablement plus faible, elle produit chez la grenouille esculenta une excitation de la moëlle épinière, se traduisant par de l'hyperexcitabilité réflexe, des cris spasmodiques par contraction convulsive des parois thoraciques, et de la contracture des membres;

3° que chez la temporaria elle agit comme la xanthine et comme la théobromine, produisant une rigidité musculaire intense, qui amène la mort en arrêtant la respiration et la circulation du sang dans les vaisseaux par compression mécanique de leur lumière; que chez l'esculenta, les

petites doses ne produisent qu'une gêne peu prononcée des mouvements; les doses moyennes, de l'excitation médullaire suivie de rigidité musculaire généralisée, et la mort par le même mécanisme que chez la temporaria; enfin les fortes doses, une rigidité musculaire générale intense, masquant l'excitation musculaire. Il est probable que la phase ultime de l'intoxication est en partie constituée par de la paralysie centrale; la rigidité qui persiste jusqu'à la mort empêche toutefois de le constater;

4° que le cœur est peu atteint et constitue probablement l'ultimum moriens. L'action de la 3-méthylexanthine chez la grenouille se rapproche donc plus de celle de la théobromine, et surtout de la xanthine, tout en conservant toutefois quelques caractères de celle de la caféïne.

III. — Essais sur le cœur isolé de grenouille.

Ces expériences ont été faites avec l'appareil de WILLIAMS transformé; les résultats ont tous été concordants, il me suffira de relater ici l'une d'entre elles.

Hauteur de charge	Hauteur de surcharge	Volume de 10 pulsations	Fréquence en 60''	Travail par 10 pulsations
18 centimètres	0 centimètres	5 centimètres cubes	33	0 gram.centim.
18 »	10 »	4,6 »	»	46 » »
18 »	20 »	4 »	»	80 » »
18 »	30 »	3,3 »	»	99 » »
18 »	40 »	2,4 »	»	96 » »
18 »	35 »	2,9 »	»	101,5 » »
18 »	0 »	5 »	»	0 » »
0,06 % de 3-méthylexanthine dans le liquide nutritif : 18 centimètres	0 »	5,2 »	33	0 » »
	10 »	4,8 »	»	48 » »
	20 »	4,2 »	»	84 » »
	30 »	3,4 »	»	102 » »
	40 »	2,3 »	»	92 » »
	35 »	2,9 »	»	101,5 » »
	0 »	5,2 »	»	0 » »
	30 »	3,45 »	»	103,5 » »
	35 »	2,9 »	»	101,5 » »
Liquide nutritif pur	0 »	5 »	»	0 » »

Ce tableau rappelle en tous points celui de l'action cardiaque de la théobromine chez la grenouille (contribution à l'étude des préparations solubles de la théobromine, E. IMPENS, ces archives, vol. IX), et confirme

ce que nous avons observé dans les essais généraux précédents : la 3-méthylexanthine ne possède pas l'influence de la caféïne sur le cœur. La fréquence n'est pas modifiée, l'élasticité semble légèrement augmentée, ainsi qu'il ressort de l'augmentation de volume du pouls. Celle-ci n'est pas due à une augmentation de la force ; car en considérant la hauteur de surcharge à laquelle se produit le travail maximum, nous voyons qu'elle est plus basse pendant le passage du liquide nutritif chargé de 3-méthylexanthine. Nous pouvons donc conclure que la force absolue du cœur tend plutôt à diminuer ; il résulte de ces données que sous l'influence de la 3 méthylexanthine le débit du cœur augmente lorsqu'il n'a pas de résistance à vaincre, mais qu'il se restreint plus rapidement que normalement à mesure que cette résistance croît.

Nous verrons plus loin, que comme pour la théobromine, l'action de la 3-méthylexanthine sur le cœur n'est pas du tout la même chez la grenouille et chez les animaux à sang chaud.

IV. — Essais sur le muscle de la grenouille.

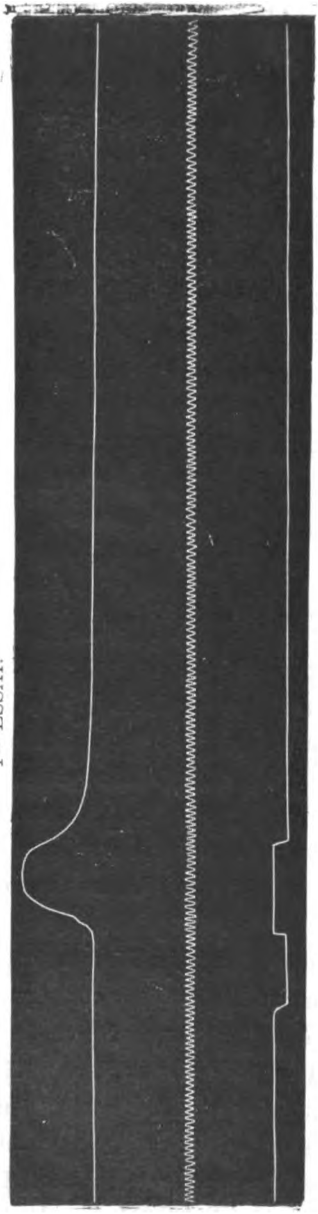
Le graphique de la contraction musculaire fut d'abord pris sur l'un des gastrocnémiens à l'état normal, puis sur l'autre après injection de 3-méthylexanthine. On admet en effet que les deux gastrocnémiens sont absolument comparables chez la plupart des grenouilles ; des expériences préalables m'ont démontré que les différences qui peuvent se présenter entre les graphiques de ces deux muscles chez un même animal sont en général tout-à-fait négligeables. Cette façon d'opérer est d'ailleurs courante dans les essais de ce genre.

Les grenouilles qui étaient à ma disposition étaient malheureusement capturées depuis longtemps ; la contraction musculaire était par conséquent médiocre et l'excitation électrique nécessaire devait être assez forte.

Le myographe dont je me suis servi, est celui de Marey ; l'excitation a été opérée sur le sciatique, avec une intensité de courant de 900 milliampères dans le courant primaire, et avec une distance de 10 centimètres entre la bobine secondaire et la bobine primaire de l'appareil inducteur. Seul le courant d'ouverture a été employé à l'excitation ; le moment de l'excitation a été inscrit au moyen du signal de Marcel Despretz, intercalé dans le courant primaire ; le temps a été noté avec l'aide d'un diapason marquant le 100e de seconde.

Les graphiques suivants rendront nettement compte de l'action de la 3-méthylexanthine sur le muscle.

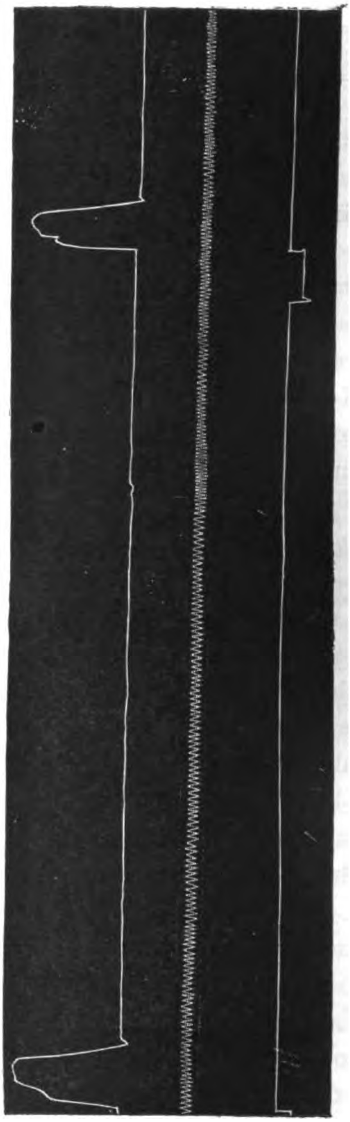
1er ESSAI.



Gastro-cnémien droit normal.

Temps : en 100es de seconde.

Signal : la ligne montante indique l'ouverture du courant

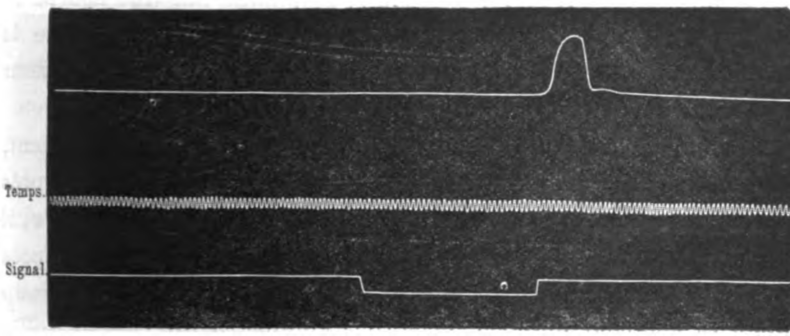


Temps.

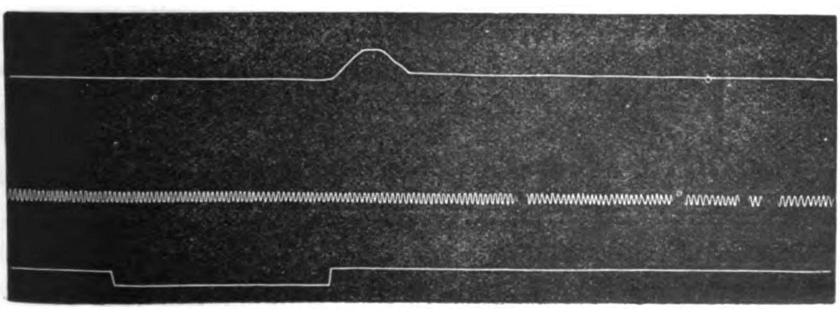
Signal.

Gastro-cnémien gauche de la même grenouille après injection de 0,001 gr. de 3-méthylexanthine dans le sac lymphatique.

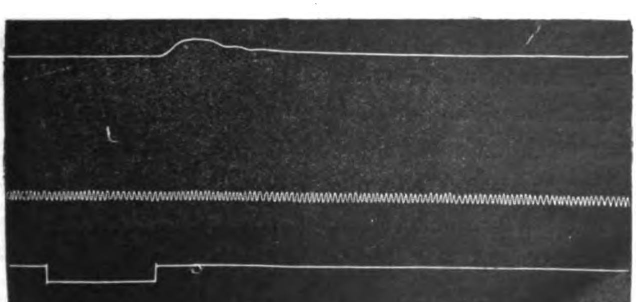
2e ESSAI.



Gastro-cnémien droit normal



Gastro-cnémien gauche 10 min. après l'injection de 0,02 gr. de 3-méthylexanthine dans le sac lymphatique.



Gastro-cnémien gauche 30 min. après l'injection.

Les conclusions que l'on peut tirer de ces essais sont en résumé celles-ci :

1° La 3-méthylèxanthine, à faible dose, augmente, pour une excitation

de même valeur, l'amplitude de la contraction musculaire; en effet, la contraction normale étant représentée sur le graphique par une courbe de 10 millimètres de hauteur, celle qui se produit sous l'influence de la 3-méthylexanthine correspond à une courbe de 14 millimètres de hauteur soit 40 % en plus. (1er essai).

2° La 3-méthylexanthine, toujours à faible dose, naturellement, augmente l'élasticité du tissu musculaire. Normalement, le muscle après la contraction, ne revient pas immédiatement à sa longueur primitive; il reste toujours un temps plus ou moins long légèrement raccourci. Après injection de 3-méthylexanthine, le muscle, non seulement revient beaucoup plus vite à sa longueur normale, mais sous l'influence du ressort qui le tend, il s'allonge un instant au delà de cette longueur, pour retourner ensuite rapidement à ses dimensions primitives. Ce phénomène est nettement visible sur les tracés du 1er essai.

3° Il en résulte que l'intervalle qui sépare le moment de l'excitation, de celui où le muscle est revenu à son état normal, est plus court sous l'influence de la 3-méthylexanthine; le muscle est donc plus vite prêt pour une nouvelle contraction.

4° A forte dose, la 3-méthylexanthine n'a pas l'action que nous venons de décrire dans les 3 paragraphes précédents. Il ne se produit que de la rigidité musculaire; l'amplitude de la contraction musculaire est moindre; le muscle ne revient plus à sa longueur primitive; au contraire il se raccourcit de plus en plus, à mesure que l'influence de la substance se prononce. De même la durée de la période latente semble augmenter dans ces conditions.

Les résultats que j'ai obtenus dans mes expériences sur les grenouilles, correspondent, dans leurs lignes générales, à ceux d'ALBANESE. Voici, d'ailleurs, comment il s'exprime à ce sujet, dans sa publication, vol. 43, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmacologie, p. 306 et suivantes : « Die » Wirkung der beiden Monomethylxanthine (3- und 7-monomethylxanthin) » besteht hauptsächlich in einer Starre der Körpermusculatur... Die beiden » Arten, R. temporaria und R. esculenta, verhalten sich gegen die erstarrende » Wirkung nicht wesentlich verschieden... An Fröschen, die mit Gaben » von 0,008—0,01 gr. 3-Methylxanthin vergiftet waren, liess sich in » myographischen Versuchen am Gastrocnemius eine Steigerung der » Leistungsfähigkeit der Muskeln, wie nach Coffeïn, nachweisen...

» Das Nervensystem wird auch ziemlich früh angegriffen. Bei beiden » Substanzen handelt es sich hauptsächlich um eine allgemeine Lähmung, » welcher ein schwacher Tetanus vorausgehen kann, der aber lange nicht » die Heftigkeit und Dauer hat, wie der nach Coffeïn... Die R. temporaria

» zeigt unter der Wirkung der beiden Monomethylxanthine nur Lähmungs-
» erscheinungen...

» In Bezug auf die Art ihrer Wirkungen und ihrer Wirksamkeit » stehen daher die Monomethylxanthine dem Xanthin näher als den höher » methylirten Xanthinen...

» Das Herz ist, wie oben angegeben, das ultimum moriens .. Am » WILLIAM'schen Apparat konnte eine Vermehrung der Pulsfrequenz, wie » nach Coffeïn, nicht beobachtet werden. Man kann im Allgemeinen » annehmen, dass das Herz unter dem Einfluss der Monomethylxanthine » sich in derselben, nur weniger ausgesprochenen Weise verhält, wie nach » Theobromin. »

Les observations d'ALBANESE et les miennes ne concordent cependant pas en tous points: ainsi, en ce qui concerne l'action musculaire rigidifiante de la 3-méthylexanthine, par exemple. Alors qu'ALBANESE n'a pu constater à ce sujet de différence appréciable entre les deux espèces de grenouilles, il m'a paru, au contraire, que l'esculenta est bien moins sensible à cette action que la temporaria. Il en est donc de la 3-méthylexanthine, comme de la caféine (voir : SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmac. Bd. 2), le fait est seulement moins net, moins patent.

Je n'ai jamais pu constater non plus avec évidence la paralysie générale, qui, selon ALBANESE, formerait la caractéristique de l'influence de la 3-méthylexanthine sur le système nerveux. Je suis cependant bien loin de nier l'existence de cette paralysie; mais je crois, comme je l'ai déjà dit plus haut, qu'elle ne se développe que dans la phase terminale de l'intoxication, car elle est toujours précédée par la rigidité musculaire qui se généralise assez rapidement et persiste jusqu'à la mort, masquant tout symptôme paralytique et le soustrayant ainsi à l'observation.

V. — Essais sur les animaux à sang chaud.

1° TOXICITÉ.

A) Un chat de 1387 gr. reçoit per os 0,2 gr. de 3-monométhylexanthine par kilogr. en solution dans la quantité nécessaire d'alcali, à 11 h. 9'; à 3 h. il n'y a encore aucun symptôme d'intoxication.

Le lendemain, le chat est toujours normal.

B) Un autre chat de 1340 gr. reçoit per os, en solution alcaline 0,4 gr. par kilogr., sans qu'il se produise aucun effet.

C) Un chat de 1990 gr. reçoit per os 0,1 gr. de théobromine par kilogr., sous forme de sel double avec l'acétate de sodium, sans qu'il se manifeste d'autre symptôme, qu'une miction copieuse.

D) Un chat de 1990 gr. reçoit per os 0,15 gr. de théobromine par kilogr., sous la

même forme ; il urine copieusement à plusieurs reprises, mais pas de signes d'empoisonnement.

E) Un chat de 1947 gr. reçoit per os 0,18 gr. de théobromine par kilogr., sous la même forme toujours, à 9 h. 25′; à 10 h. 20′, il se produit un violent accès de convulsions tétaniques, et l'animal meurt peu après.

F) Un chat de 1825 gr. reçoit per os 0,2 gr. de théobromine par kilogr. à 9 h., à 9 h. 50′ mort brusque, pendant un accès de convulsions tétaniques.

Ces essais montrent bien le peu de toxicité de la 3-méthylexanthine; alors que 0,4 gr. de cette base administrés par la voie stomacale restent sans effet, une dose de 0,18 gr. de théobromine est déjà sûrement et rapidement létale.

On pourrait invoquer le peu de solubilité de la substance, qui est en partie précipitée par les acides dans l'estomac, pour expliquer sa faible toxicité. Nous verrons cependant que la résorption n'en est pas si médiocre que l'on serait tenté de l'admettre au premier abord, et surtout qu'elle n'est pas assez restreinte pour atténuer à tel point l'action physiologique.

Il reste donc bien établi que cette base est moins toxique que la théobromine.

En injection intraveineuse, la 3-méthylexanthine se montre beaucoup plus active, naturellement. ALBANESE, dans ses essais, a observé que chez le chien des doses de 0,2 gr. et chez le lapin 0,35 gr. par kilogramme, introduites par la voie intraveineuse, provoquent des convulsions toniques et cloniques, pendant lesquelles la respiration s'arrête, tandis que le cœur continue à battre régulièrement. Ces doses ne sont pas encore létales, il faut 0,3 à 0,4 gr. par kilogramme chez le chien, et 0,5 gr. chez le lapin pour amener la mort. Ces doses sont relativement très hautes et l'on voit qu'il faut, même en l'injectant dans la veine, le double ou le triple de la dose létale de théobromine administrée per os, pour arriver au même effet avec la 3-méthylexanthine.

Je n'ai pas répété ces expériences avec le produit pur que j'avais sous la main, d'abord parce que les expériences de toxicité dans lesquelles on introduit le poison directement dans le système vasculaire, ne sont pas absolument irréprochables; c'est là une méthode peu naturelle, qui inonde brusquement les organes délicats de sang chargé de toxique à une concentration exagérée. Ensuite, comme d'après les essais sur les animaux à sang froid, il est fort probable que la substance dont s'est servi ALBANESE différait très peu de la mienne, il était inutile de sacrifier des animaux pour constater à nouveau des phénomènes que cet auteur avait suffisamment observés et décrits.

2° Essai sur la pression sanguine.

J'ai dû évidemment me servir dans cet essai de la voie intraveineuse pour l'application de la 3-méthylexanthine; ce n'est pas, comme je viens de l'exprimer, une méthode de choix; mais ici, il n'y avait pas moyen de l'éviter à cause de la lenteur relative de la résorption du produit par la voie digestive, eu égard au peu de temps dont on dispose dans ce genre d'expériences.

Voici les résultats obtenus :

Chat de 2300 gr.

Temps	Hauteur de la pression sanguine en centim. de Hg.	Varia
10 h. 45'—10 h. 58'	13,4—13,8 centimètres	Pression normale moyenne.
10 h 59'	12—12,6 centimètres	0,05 gr. de 3-méthylexanthine, en solution alcaline sodique, injecté dans la veine jugulaire.
11 h.	12 centimètres	Injection de 0,05 gr., soit en tout 0,1 gr.
11 h. 1' 30"	12,4—12,6 centimètres	» » » » » » » 0,15 »
11 h. 2'	14,3—14,6 centimètres	
11 h. 3'	11,8 centimètres	» » » » » » » 0,2 »
11 h. 5'	11,8 centimètres	» » » » » » » 0,25 »
11 h. 6'	11 centimétres	» » » » » » » 0,3 »
11 h. 7'	12—13 centimètres	» » » » » » » 0,35 »
11 h. 7' 30"	10,2 centimètres	
11 h. 8'	8,6 centimètres	» » » » » » » 0,4 »
11 h. 10'	10 centimètres	
11 h. 11'	9,2 centimètres	» » » » » » » 0,45 »
11 h. 11' 30"	10,4 centimètres	
11 h. 12'	9,6 centimètres	» » » » » » » 0,5 »
11 h. 13'	9,6—7,2 centimètres	» » » » » » » 0,55 »
11 h. 14'	6,8—5,4 centimètres	» » » » » » » 0,6 »
11 h. 15'	6,4 centimètres	
11 h. 16'	7—5,8 centimètres	» » » » » » » 0,65 »
11 h. 16' 30"	6—5 centimètres	» » » » » » » 0.7 »
11 h. 17'	11 centimètres	» » » » » » » 0,75 »
11 h. 17' 30"	5—3,4 centimètres	» » » » » » » 0,8 »
11 h. 19'	4,2 centimètres	» » » » » » » 0,85 »
11 h. 20'	4 centimètres	» » » » » » » 0,9 »
11 h. 20' 30"	4 centimètres	» » » » » » » 0,95 »
11 h. 21'	6 centimètres	» » » » » » » 1 »
11 h. 25'	6,2 centimètres	
11 h. 30'	4,4 centimètres	

La fréquence du pouls qui était normalement d'environ 180 par min.,

s'est élevée après l'injection d'un décigramme de 3 méthylexanthine à 260; plus tard les pulsations sont devenues encore plus rapides et par suite difficiles à compter.

Les fragments suivants du tracé de la pression sanguine rendront compte de cette altération du pouls, qui non seulement s'accélère, mais encore devient beaucoup plus petit.

Normale.

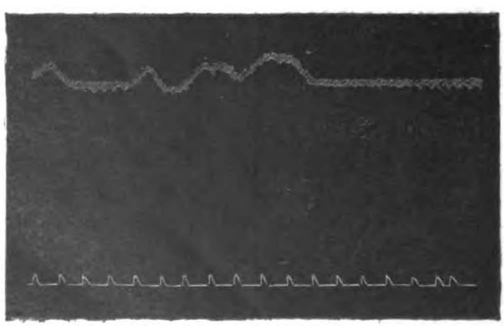


Temps en secondes.

Niveau o du manomètre.
Pression normale.



Après injection : 0,15 gr.



Après injection : 0,7 gr.

Ce tracé a une ressemblance frappante avec celui que l'on obtient en

injectant de la théobromine; pour les deux substances ce sont les mêmes caractères généraux : à faible dose, pression à peine modifiée, à dose plus forte, pression progressivement réduite, et dès le début de l'action, accélération et diminution de volume du pouls.

Dans mes essais avec la théobromine, je n'ai jamais observé d'élévation notable précédant la chute de la pression artérielle. Il semble en être de même pour la 3-méthylexanthine, car dans l'expérience que je viens de décrire, la pression tombe sans qu'il y ait eu d'abord d'élévation au dessus de la normale.

Cette substance ne semble donc pas avoir l'action vaso-constrictive de la caféïne; elle n'a d'ailleurs conservé de l'action cardiaque de cette dernière base, que l'influence accélératrice. Pour le reste, tout comme la théobromine, elle réduit le travail du cœur, lorsqu'on l'administre à dose suffisante. Il est d'ailleurs probable que lorsque l'on administre le produit per os, il doit avoir fort peu d'action sur le cœur et sur la pression du sang.

Albanese, dans son travail déjà cité, a observé au début de l'action de la 3-méthylexanthine une augmentation de la pression artérielle. Je ne puis m'expliquer la contradiction qui existe entre ses constatations et les miennes; je ne puis comprendre non plus la raison pour laquelle le chat que j'ai eu en expérience n'a présenté aucun symptôme d'excitation nerveuse, aucune convulsion, ni tonique, ni clonique, même après avoir reçu 1 gr. de substance dans la jugulaire. Cette dose, d'après Albanese, eut dû être mortelle; or, le chat s'est remis de son intoxication et j'ai été obligé de le tuer en lui injectant un autre produit. Ce n'est pas cependant que les chats soient peu sensibles à l'action convulsivante des bases xanthiques; avec la caféïne, par exemple, ils réagissent régulièrement et ont des convulsions violentes. Il se peut que, la 3-méthylexanthine étant très rapidement éliminée, comme Albanese l'a observé du reste, et le temps que j'ai mis à l'injecter ayant été relativement assez long, la concentration du produit dans le sang soit restée trop faible pour causer les convulsions.

3° Essais sur la diurèse.

Ces essais ont été faits sur des lapins mâles; l'urine a été recueillie avec la sonde.

A) Lapin de 3650 gr. Nourriture mixte, graines et carottes.

9 h. 10'. Vidé la vessie.

10 h. 10'. 3 c.c. d'urine	= 0,822 c.c. par kilogr. et par heure			En moyenne : **0,708** par heure et kilogr.; densité : 1,034.
11 h. 10'. 0,5 c.c. »	= 0,137 c.c.	»	»	
12 h. 10'. 5 c.c. »	= 1,37 c.c.	»	»	
3 h. 10'. 7 c.c. »	= 0,639 c.c.	»	»	

3 h. 15'. 0,8 gr. de 3-méthylexanthine, per os, en solution avec q. s. de NaOH ; en tout 20 c.c. de liquide.

4 h. 10'. 4 c.c. d'urine = 1,095 c.c. par heure et kilogr.; effet diurètique : 1,095—0,708 = 0,387, soit **54,6** °/o de la sécrétion normale.

5 h. 10'. 4 c.c. d'urine = 1,095 c.c. par heure et kilogr.; effet diurétique : **54,6** °/o.

6 h. 10'. 5 c.c. » = 1,37 c.c. » » effet diurétique : **93,5** °/o.

Moyenne des 3 heures : **1,188** c.c. par heure et kilogr.; densité : 1,022; effet diurétique moyen : **67,7** °/o.

De 6 h. 10' à 9 h. 10' du lendemain : 136 c.c. d'urine = 9,06 par heure = 2,48 par heure et kilogr.; densité : 1,015.

Effet diurétique moyen pendant ces 15 dernières heures : **250** °/o.

B) Lapin de 3500 gr. Nourriture fraîche (feuilles, carottes, etc.).

9 h. Vidé la vessie.

10 h. 12,5 c.c. d'urine = 3,57 c.c. par heure et kilogr.
11 h. 15,5 c.c. » = 4,43 c.c. » »
12 h. 7 c.c. » = 2 c.c. » »
3 h. 11 c.c. » = 1,046 c.c. » »

} Moyenne par heure et par kilogr. : **2,19** c.c. Densité : 1,017.

3 h. 5' 1 gr. de 3-méthylexanthine per os, en solution sodée.

4 h. 19 c.c. d'urine = 5,43 c.c. pr heure et kgr.; effet diurétique : **148** °/o. Densité : 1,012
5 h. 16 c.c. » = 4,56 c.c. » » » » **100,8** °/o
6 h. 8 c.c. » = 2,28 c.c. » » » » **nul.**
} Densité : 1,0176

Moyenne de ces 3 heures : **4,08** c.c. par heure et kilogr.; densité : 1,0148.

Effet diurétique de ces 3 heures : **86,25** °/o.

De 6 h. à 9 h. du lendemain : 146 c.c. d'urine = 2,78 par heure et kilogr. Densité : 1,009.

Effet diurétique pendant ces 15 heures : **26,9** °/o.

C) Lapin, 3850 gr. Nourriture sèche.

9 h. Vidé la vessie.

10 h. 5 c.c. d'urine = 1,296 c.c. par heure et kilogr.
11 h. 2,5 c.c. » = 0,65 c.c. » »
12 h. 2,5 c.c. » = 0,65 c.c. » »
3 h. 6 c.c. » = 0,52 c.c. » »

} En moyenne par heure et kilogr. : **0,682** c.c. Densité : 1,026.

3 h. 5'. 1 gr. de 3-méthylexanthine per os, en solution avec de la pipérazine.

4 h. 13,5 c.c. d'urine = 3,5 c.c. par heure et kilogr.; densité : 1,018; effet diurétique : **414** °/o.

5 h. } 6 h. } 5 c.c. d'urine = 0,65 c.c. par heure et kilogr.; effet diurétique : **nul.**

Moyenne des 3 heures : **1,6** c.c. par heure et kilogr.; effet diurétique : **134,5** °/o.

D) Lapin de 3570 gr. Nourri aux carottes, même pendant l'essai, alors que les autres lapins étaient mis au jeûn depuis la veille.

9 h. Vidé la vessie.

12 h. 83 c.c. d'urine; poids spécifique : 1,007; par heure et kilogr. : **7,75** c.c.
3 h. 105 c.c. » » » 1,007; » » » **9,8** c.c.
6 h. 108 c.c. » » » 1,009; » » » **10,008** c.c.

Soit en moyenne : **9,18** c.c. par heure et par kilogr.

Lendemain, 9 h. Vidé la vessie.

10 h. 1 gr. de 3-méthylexanthine, en solution sodée, per os.

12 h. 100 c.c. d'urine = **9,35** c.c. par heure et par kilogr. ; densité : 1,0095.
3 h. 106 c.c. » = **9,88** c.c. » » densité : 1,012.
6 h. 99 c.c. » = **8,4** c.c. » » densité : 1,008.

Dans la nuit, environ 150 c.c. d'urine, émise spontanément.

En moyenne : **9,23** c.c par heure et kilogr. pendant les 9 premières heures d'observation.

Effet diurétique : **nul.**

E) Lapin de 3585 gr.; à jeûn depuis la veille ; nourriture sèche.

9 h. 10'. Vidé la vessie.
12 h. 10'. 12 c.c. d'urine = 1,115 c.c. par heure et kilogr. }
3 h. 10'. 7 c.c. » = 0,65 c.c. » » } En moyenne : **0,882** c.c. par heure et kgr. ; densité : **1,036**.
3 h. 15'. 1 gr. de 3-méthylexauthine per os, en solution avec NaOH.
6 h. 10'. 9,55 c.c. d'urine = **0,88** c.c. par heure et kilogr. Densité : 1,0385.

Lendemain, 9 h. 10'. 28 c c. d'urine = **0,52** c.c. par heure et kilogr. Densité : 1,0393.

Effet diurétique : **nul.**

F) ***Essai sur la diurèse chez le pigeon :***

Nombre d'évacuations de 9 h. 30' à 10 h. : **4**; consistance molle, pâteuse.

10 h. 3'. 0,1 gr. de 3-méthylexantine en solution avec q. s. de NaOH dans 5 c.c. d'eau, per os.

De 10 h. 3' à 10 h. 30', 3 évacuations un peu plus liquides.

De 10 h. 30' à 11 h. 3', 3 évacuations tout-à-fait liquides.

De 11 h. 3' à 11 h. 30', 4 évacuations, copieuses, claires, ne se troublant que peu par le refroidissement.

De 11 h. 30' à 12 h., 4 évacuations, liquides, copieuses, claires, nettement diurétiques.

La diurèse continue dans la même mesure jusqu'à 2 h. 50'.

De 3 à 4 h., 8 évacuations moins liquides et se troublant assez rapidement.

Après 4 h., les évacuations redeviennent solides.

Ce dernier essai montre nettement l'action diurétique de la 3-méthylexanthine; il permet également de constater combien elle est inférieure à celle de la théobromine; avec cette dernière base, la diurèse se produit 10 minutes après l'ingestion, et les évacuations liquides et copieuses se succèdent au début toutes les 3—4 minutes, puis toutes les 5 minutes, alors que l'influence de la 3-méthylexanthine met 30 minutes à se faire sentir, et que le nombre des évacuations ne dépasse pas 8 à l'heure.

Cette infériorité ressort encore bien plus nettement des expériences sur le lapin.

Des 5 essais que j'ai entrepris, dans deux l'effet diurétique a été absolument nul, dans les autres il a été en moyenne de 67,7 %, 86,25 % et 134,5 %, pour les 3 premières heures après l'administration, et de 50 %—26,9 %, pour les 15 heures suivantes.

L'effet diurétique maximum observé, 1 heure après l'ingestion, a été de 414 %.

Dans mes essais sur la théobromine (ces Archives, vol. IX), j'ai trouvé comme valeur moyenne de l'effet diurétique, pour les 3 premières heures après l'ingestion de 0,6 à 0,75 gr. de cette substance, 497,8 à 510 %. Le maximum observé a été de 1197 %. De plus, la diurèse n'a jamais fait défaut, dans aucun de mes essais.

ALBANESE, au cours de ses expériences, a observé peu après l'injection de la substance, une diurèse énorme, allant jusqu'au centuple de la sécrétion normale; puis il a vu, lorsque la dose était suffisante, la sécrétion baisser rapidement pour tomber au dessous de la normale; les canalicules du rein étaient oblitérés par des cristaux de 3-méthylexanthine qui s'y était précipitée!

Nous sommes loin, dans nos essais, d'avoir obtenu pareils résultats. Il est vrai qu'ALBANESE s'est servi de la voie intraveineuse pour administrer le produit; aussi peut-on constater ici une fois de plus l'effet d'une concentration exagérée de la substance active dans le sang, se traduisant par une excitation extraordinaire de la glande rénale, et une élimination excessive de la substance injectée, amenant l'obturation des conduits urinifères. Ce sont là tous phénomènes qui ne se produisent point lorsque l'on emploie un mode d'administration plus naturel.

Pour déterminer la valeur diurétique d'un produit, il n'est pas de méthode plus sujette à donner des résultats erronés, que l'injection intraveineuse; bien des substances, qui en réalité ne sont que des diurétiques médiocres ou pour ainsi dire nuls au point de vue pratique, causent une augmentation notable de la sécrétion d'urine lorsqu'on les introduit directement dans le système vasculaire. Je ne citerai comme exemple que celui du symphorol N. ou cafeïnesulfonate de sodium qui, injecté dans la veine, produit une forte diurèse, alors qu'administré per os, il n'est pas capable d'augmenter la sécrétion rénale; et cependant ce produit est soluble dans l'eau et facilement résorbable.

On pourrait en effet objecter que la 3-méthylexanthine ingérée per os est mal résorbée.

Mais en réalité, il n'en est pas ainsi. Un exemple suffira à le prouver :

Dans l'essai D), qui a eu un résultat entièrement négatif au point de vue de la diurèse, l'urine, claire à l'émission, s'est troublée par le refroidissement et de nombreux cristaux brillants recouvraient le fond du vase qui la contenait. Ces cristaux séparés par filtration, furent dissous dans l'ammoniaque diluée, pour les séparer des phosphates et des autr

particules composant le dépôt. La solution ammoniacale claire fut additionnée d'acide acétique; il se produisit bientôt un précipité cristallin, qui filtré, lavé à l'eau froide et séché pesait 0,3 gr. Ce précipité était de la 3-méthylexanthine pure, ainsi qu'il était facile de s'en convaincre par les réactions caractéristiques de cette substance (sel de Baryum cristallisé et insoluble dans l'eau, même à chaud; solubilité dans l'NH_3, les alcalins; précipitation par les sels cuivreux, etc.), et par l'examen microscopique. L'urine elle-même, après filtration des cristaux de 3-méthylexanthine, fut traitée par le procédé de KRÜGER et SCHMIDT (1) et de cette façon il fut encore possible d'isoler 0,2 gr. de 3-méthylexanthine. En somme, j'ai donc retrouvé dans l'urine émise pendant les 18 heures après l'administration d'un gramme de produit, 0,5 gr. de celui-ci, c'est-à-dire 50 %. Ce n'est pas là, je crois, le résultat d'une si mauvaise résorption. L'analyse de l'urine des autres lapins m'a donné pour l'élimination des chiffres semblables.

Nous ne pouvons croire non plus que la 3-méthylexanthine se soit, dans nos expériences, précipitée dans les canalicules urinifères; car la résorption intestinale n'est certes pas assez rapide pour amener dans le sang une concentration de produit capable de causer une élimination aussi exagérée; d'ailleurs je n'ai pas remarqué que les urines continssent des cristaux de 3-méthylexanthine au moment de leur émission; au contraire, elles étaient chez tous les animaux nourris avec des feuilles ou des carottes, absolument claires et limpides.

Nous devons, par conséquent, admettre que la 3-monométhylexanthine, de même que la 7-monométhylexanthine ou hétéroxanthine, n'a plus les propriétés diurétiques puissantes qui caractérisent les trois diméthylexanthines, et qu'elle se rapproche par là, comme par beaucoup d'autres de ses propriétés pharmacologiques, nettement de la xanthine.

Elberfeld, 3 août 1902.

(1) Cette méthode consiste à isoler les bases puriques en les précipitant par un mélange de sulfate de cuivre et de bisulfite de sodium. Je me suis servi dans mes essais d'acétate de cuivre, qui rend le réactif plus sensible.

Aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität Prag
(Director Prof. Dr J. Pohl).

Ueber die Giftfestigkeit der Kröten.

von

Otto HEUSER,
stud. med.

Die natürliche Immunität gewisser Thierarten gegen Gifte, gegen Bakterienproducte bietet den willkommenen Fall, die näheren Bedingungen über das Zustandekommen dieser Immunität untersuchen zu können. So hat beispielsweise die Immunität des Igels und des Vogels gegen fremde, der Schlangen und Aale gegen die von ihnen selbst erzeugten Gifte zu manigfachen Arbeiten angeregt.

Es sei gestattet über eine Analyse eines Falles von Immunität oder Giftfestigkeit einer Thierart Bericht zu erstatten.

Die gemeine Kröte (*Bufo cinereus)* enthält in ihrem Hautsekret, in ihrem Blut ein Herzgift, dessen genaue Darstellung in jüngster Zeit durch Faust (1) erfolgt ist, das von ihm den Namen *Bufotalin* erhalten hat und das nach Art der Stoffe der Digitalisreihe auf das Kaltblüterherz wirkt. Die Thatsache, dass die Kröten gegen ihr eigenes Gift indifferent sind, war bereits Vulpian und Fornara bekannt und ist von letzerem als Gewöhnung an dieses Gift gedeutet worden.

Honda (2), welcher die Vulpian'schen Angaben bestätigt und durch Einbeziehung des Helleboreins und Muscarins erweitert, hat die Ursachen dieser Resistenz nicht weiter verfolgt; gerade in dieser Richtung bewegen sich die folgenden Versuche.

---

(1) E. S. Faust : *Ueber Bufonin und Bufotalin*. Arch. f. experim. Path. u. Pharmak., 47., p. 278, 1902. (Hier Literatur des Gegenstandes.)

(2) Archives de pharmacodynamie. Bd. IX. S. 431. 1901.

Zuerst stellte ich mir die Aufgabe, durch eigene Erfahrung festzustellen, in welchem Umfange das Krötenherz auch gegen andere pflanzliche Produkte mit der eben genannten Herzwirkung resistent sei. Ich wählte hiezu die (infolge ihres leichten Löslichkeit in Wasser am bequemsten zu handhabenden) Vertreter der Digitalisreihe : das *Strophantin,* das *Helleborein* und das *Scillipikrin,* stellte für jedes der drei die minimale Giftdosis bei subcutaner Darreichung für das Herz von Rana temporaria fest und führte dann entsprechende Parallelversuche an Kröten aus :

1) RANA TEMPORARIA, 18 gr., Herz blossgelegt.
10 h. 13′ Puls : 8. 8. 8 in 10 Sekunden.
10 h. 20′ 1/4 c.c. einer 0.004 °/₀-igen *Strophantinlösung* (also **0,000,01** gr.).
11 h. 28′ deutliche Peristaltik des Herzens. Puls : 4. 5. 5.
11 h. 32′ sehr starke Peristaltik.
11 h. 39′ *Ventrikelstillstand in Systole.*

Diese Dosis (also 0,000,00055 gr. pro 1 gr. Temporaria) ist in wiederholten, übereinstimmenden Versuchen als minimal tötliche Dosis für Rana temporaria gefunden worden.

2) BUFO CINEREUS, 34 gr., Herz blossgelegt.
12 h. 6′ Puls : 9. 8. 9 in 10 Sekunden.
12 h. 8′ 1/2 c.c. einer 0,004 °/₀-igen *Strophantinlösung* (**0,000,02** gr.) subkutan.
1 h. 7′ Puls : 9. 8. 9.
3 h. 48′ » 9. 9. 9.
5 h. 6′ » 8. 7. 8.
6 h. 20′ » 8. 7. 8.
Am anderen Morgen schlägt das Herz noch immer normal.

3) BUFO CINEREUS, 30 gr., Herz blossgelegt.
11 h. 57′ Puls : 8. 8. 8 in 10 Sekunden.
12 h. 3′ 1/2 c.c. einer 0,2 °/₀-igen *Strophantinlösung* (also **0,001** gr.) subkutan.
12 h. 47′ Puls : 6. 6. 6.
3 h. 23′ » 4. 4. 4.
4 h. 37′ Wiederum 1/2 c.c. derselber *Strophantinlösung* (**0,001** gr.).
5 h. 25′ Puls : 3. 3. 3, normal.
7 h. 25′ » 2. 3. 2, sehr schwache Contraktionen; Peristaltik war nicht aufgetreten.
Der Versuch wurde abgebrochen.

Es war hiermit erwiesen, dass man mit der 120 fachen Dosis Strophantin (im Vergleich zu Rana temporaria 0,066 : 0,00055 milligr.) in der fünffachen Zeit keinen typischen Herzstillstand bei der Kröte erzielen konnte.

4) RANA TEMPORARIA, 16 gr., Herz blossgelegt.
11 h. 55′ Puls : 7. 7. 7 in 10 Sekunden.
11 h. 58′ 1 c.c. einer 0,012 °/₀-igen *Helleboreinlösung* (also **0,00012** gr.).

12 h. 32' Puls : 6. 6. 6.
12 h. 34' deutliche Peristaltik des Herzens.
12 h. 50' starke Peristaltik. Puls : 5. 4. 4.
1 h. 35' *Ventrikelstillstand in Systole.*

Diese Dosis (also 0,000,0075 gr. Helleborein pro 1 gr. Körpergewicht) wurde in zahlreichen Fällen als minimal tötliche Dosis für das Herz von Rana temporaria gefunden. Die Versuche mussten stets mit ganz frisch hergestellter Lösung vorgenommen werden, da nach meinen Erfahrungen Helleboreinlösungen schon nach wenigen Tagen ihre Wirksamkeit verlieren oder wenigstens zum Teil einbüssen. Die Resistenz der Kröten gegen Helleborein erhellt aus folgendem Versuch :

5) Bufo cinereus, 30 gr., Herz blossgelegt.
9 h. 20' Puls : 6. 6. 6 in 10 Sekunden.
9 h. 22' 1 c.c. einer 0,025 o/o-igen Helleboreinlösung (also **0,00025** gr.).
9 h. 45' Puls : 5. 4. 5 mit norm. Herzform.
10 h. 30' » 4. 4. 4 » » »
1 h. 25' » 4. 4. 4 » » »

6) Rana tempor., 30 gr., Herz blossgelegt.
8 h. 50' Puls : 8. 7. 8.
8 h. 55' 1 c.c. einer 0,025 o/o-igen *Helleboreinlösung* (**0,00025** gr.).
9 h. 1' deutliche Herzperistaltik. P.: 6. 7. 6.
9 h. 3' *Ventrikelstillstand in Systole.*

Sodann wurde festzustellen versucht, bei welcher Dosis Helloborein das Krötenherz endlich doch in systolischen Stillstand verfällt. Bei vorsichtigen Injektionen von der für Temporarien minimal tötlichen Dosis angefangen fand sich, dass erst bei 0,000,0975 gr. pro 1 gr. Körpergewicht der Herztod eintritt u. zw. plötzlich und ohne deutliche Peristaltik; diese Dosis verhält sich zur der für Rana temporaria minimal tötliche Dosis wie 13 : 1; die Differenz ist also hier weit geringer als beim Strophantin. Honda (l. c., p. 438), fand bei Vergleich der Kröte mit japanischen Esculenten das Verhälltniss 53 : 1.

Was das *Scillipikrin* betrifft, so wurden auch hier ähnliche Resultate erhalten :

8) Rana tempor., 40 gr., Herz blossgelegt.
4 h. 6' Puls : 9. 9. 9 in 10 Sekunden.
4 h. 8' 1 c.c. einer 1 o/o-igen *Scillipikrinlösung* (also **0,01** gr.).
4 h. 14' starke Peristaltik des Herzens.
4 h. 18' *Ventrikelstillstand in Systole.*

9) Bufo cinereus, 30 gr., Herz blossgelegt.
4 h. 30' Puls : 9. 9. 9 in 10 Sekunden.
4 h. 31' 1 c.c. einer 1 o/o-igen *Scillipikrin* lösung (**0,01** gr.).
4 h. 53' Puls : 6. 6. 6, normal.
5 h. 4' kurze diastolische Stillstände und leichte Arythmie. Puls : 4. 4. 4.
5 h. 45' Puls : 5. 6. 5, keine Herzperistaltik. Contractionen wieder normal u. rythmisch.
7 h. 15' Puls : 5. 6. 5.

Der Versuch wurde hier abgebrochen; jedenfalls ergiebt sich aus demselben auch für das Scillipikrin eine Immunität von Bufo cinereus

gegenüber Rana temporaria — ein Resultat, welches bei der chemischen Verwandtschaft der drei Stoffe nichts besonders Ueberraschendes hat.

II.

Zur Aufklärung der Ursachen dieser Resistenz mussten vor allem folgende Fragen erörtert werden :

1) Zerstört das Blut der Kröten die injizierten Stoffe der Digitalisreihe?

2) Ist im Blut der Kröten ein Antikörper gegen Bufotalin oder homolog wirkende Stoffe vorhanden?

3) Wird der injizierte Giftstoff etwa bei der Kröten sofort wieder ausgeschieden und wohin?

Was den *ersten* Punkt, die Frage nach einer eventuellen Zerstörung der injizierten Digitalisstoffe im Blut der Kröte betrifft, so war deren Beantwortung durch die Thatsache erschwert, dass, wie schon in der Einleitung erwähnt, das Krötenblut durch seinen Gehalt an Bufotalin an sich die Fähigkeit besitzt, auf das Temporarienherz eine typische Digitaliswirkung auszuüben; u. zw. beträgt die minimal tötliche Dosis Krötenserum pro 1 gr. Körpergewicht des Frosches ca 0,02 c.c.(1). Es wurde dies in den folgenden Versuchen, in denen ich behufs Konstatierung eines eventuell im Krötenblut vorhandenen gift-zerstörenden Momentes mit Mischungen von Krötenserum und Strophantin an Temporarien arbeitete, berücksichtigt; ich mengte eine ganz sicher unterminimal tötliche Dosis Krötenserum und eine ebenso bestimmt unterminimal tötliche Dosis Strophantin; wäre bei Injektion dieser Mischung an eine Temporarie keine tödtliche Herzwirkung aufgetreten, so hätte dies dafür gesprochen, dass das Strophantin auf irgend eine Weise unwirksam geworden wäre. Andererseits konnte das Eintreten einer typischen Herzwirkung nur so erklärt werden, dass Bufotalin und Strophantin sich in intaktem Zustande summiert hatten.

10) RANA TEMPORARIA, 20 gr., Herz blossgelegt.

9 h. 50' Puls : 9. 8. 9 in 10 Sekunden.

9 h. 51' 3/10 c.c. einer Mischung von 1/10 c.c. normalem *Krötenserum* + 2/10 c.c. einer 0,002 %-igen *Strophantinlösung* (0,000004 gr.); die Mischung hatte 18 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden.

10 h. 7' Puls : 8. 8. 8.

11 h. 3' » 6. 5. 6.

---

(1) Nach meinen Erfahrungen enthalt der entblutete Kröten*muskel* kein (chloroformlösliches) Gift, was der entgegengesetzten Angaben über den Aalmuskel (BENECH. Compt. r. 128. p. 833) wegen hervorgehoben sei.

11 h. 41′ deutliche Peristaltik des Herzens.

11 h. 45′ *Ventrikelstillstand in Systole.*

Es hat hier in der That eine Summierung von Bufotalin und Strophantin stattgefunden; das Strophantin wird also durch Krötenblut in keiner Weise geschädigt. Dem Einwand, dass intra vitam andere Verhältnisse vorliegen könnten, welche dennoch zu einer Beeinträchtigung des Strophantins im Blut der lebenden Kröte führen würden, suchte ich dadurch zu begegnen, dass ich eine mit einer ziemlich grossen Dosis Strophantin subkutan behandelte Kröte 1 1/2 Stunden nach der Injektion verbluten liess; das Blut wurde in einem schmalen Probegläschen abstehen gelassen und das Serum einer Temporarie injiziert. Die Gewichts- und Mengenverhältnisse waren dabei annähernd so gewählt, dass 1 c.c. des Serums die minimal tötliche Dosis Strophantin enthalten musste, vorausgesetzt, dass sich das Gift gleichmässig verteile und im Blute der Kröte nichts zerstört worden war :

11) Rana temporaria, 27 gr., Herz blossgelegt.

4 h. 28′ Puls : 11. 11. 11 in 10 Sekunden.

4 h. 25′ 1 c.c. Serum einer 87 gr. schweren Kröte, die mit 2 milligr. Strophantin vergiftet worden war.

4 h. 55′ Ventrikelstillstand in Systole.

Das Strophantin ist also auch in diesem Fall wirksam und unangegriffen geblieben, und es lässt sich daher aus den beiden Versuchen mit grosser Wahrscheinlichkeit der Schluss ziehen, dass die *Resistenz des Krötenherzens gegen Digitalisgifte nicht durch eine, selbst minimale Zerstörung der letzteren im Blute bedingt ist.*

Was *zweitens* die Frage nach einem im Blut der Kröten vorhanden Antikörper anbelangt, so kann dieselbe schon aus den eben geschilderten Versuchen (10 und 11) verneint werden; zur völligen Sicherstellung aber injizierte ich 2 gleich grossen Temporarien gleiche Teile Krötenserums; das eine Thier erhielt frisches Serum, das andere solches, welches durch 50 Minuten auf 61°C erhitzt worden war, eine Temperatur, bei welcher Antitoxine in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zerstört zu werden pflegen. In beiden Fällen war die digitalisartige Wirkung auf das Herz der Temporarien genau die gleiche.

Es blieb nun nur noch die *dritte* Frage zu entscheiden, ob etwa die in Rede stehenden Gifte bei der Kröte so rasch ausgeschieden werden, dass sie keine nachhaltige Wirkung auf das Herz entfalten könnten.

Eine solche Ausscheidung könnte erfolgen :

a) Durch die Haut; *b)* durch den Darm; *c)* durch die Nieren.

Ich möchte gleich hier einfügen, dass alle diese Fragen bedeutungslos geworden wären, wenn es gelungen wäre, das Verhalten des isolierten Krötenherzens gegen Digitalisstoffe zu prüfen; mehrfache Versuche belehrten mich jedoch zu meinem Bedauern, dass eine derartige Versuchsanordnung in diesem Fall nicht möglich ist, weil das Krötenherz im Gegensatz zu seiner sonstigen Resistenz von weit grösser Empfindlichkeit als andere Kaltblüterherzen seine normalen Funktionen kurze Zeit nach der vorsichtigsten Herauspräparierung aus dem Gesamtorganismus einstellt. Ich musste mich daher mit einer möglichst exakter Beantwortung der aufgestellten Fragen auf indirectem Wege begnügen.

Würde die Ausscheidung der fraglichen Giftstoffe bei der Kröte durch die *Haut* erfolgen, so müsste an der enthäuteten Kröte eine typische Digitaliswirkung mit einer den Befunden bei Temporarien analogen Dosis zu erzielen sein. Es wurde hierüber nur ein Versuch angestellt: einer leicht chloroformierten, sorgfältig enthäuteten Kröte wurde 1 milligramm Strophantin (also einer im Vergleich zu Temporarien enormen Dosis) intraabdominal injicirt; nach 8 Stunden war kein Herzstillstand vorhanden. Dieses Resultat spricht *gegen eine Ausscheidung des Giftes durch die Haut.*

Ebenso wenig kann nach mehrfachen Untersuchungen von einer Ausscheidung der genannten Stoffe in den *Darm* die Rede sein. Zwar wirkten Extrakte des Magendarmkanals von Kröten, welche mit Strophantin behandelt worden waren, alterierend auf die Herzaktion von Temporarien ein; aber da dies erstens nicht in der typischen (systolischen) Weise erfolgte, wie sie den Digitaliskörpern bei subkutaner Applikation ausnahmslos eigen ist, und zweitens die gleiche Wirkung auch durch die Magen-darm-extrakte normaler Kröten hervorgerufen wurde, so scheint es sich hier um die Wirkung von Giftstoffen, wie sie normaler Weise im Magen-darmkanal vorhanden sind (Verdauungsprodukte, gallensaure Salze etc.) und nicht um spezifische Wirkung eingeführter Digitaliskörper zu handeln. In dieser Beziehung ist die Thatsache entscheidend, dass im Magen-darmkanal von Kröten, die mit grossen Dosen Strophantin vergiftet worden waren, kein mit Chloroform extrahierbarer Giftstoff vorhanden war; derartige Chloroformextrakte, welche nach Verjagen des Chloroforms mit physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen worden waren, blieben bei subkutaner Injektion an Temporarien völlig wirkungslos; in Anbetracht des Umstandes, dass Chloroform das beste Lösungsmittel für die in Rede stehenden Herzgifte ist, ist diese Thatsache absolut beweisend für das Nichtvorhandensein eines solchen im Magen-Darmkanal einer mit Strophantin behandelten Kröte.

Besondere Aufmerksamkeit wurde einer eventuellen raschen Ausscheidung der eingeführten Digitalisstoffe durch die *Nieren* zugewendet. Versuche mit Chloroformextrakten des Harnes von Kröten, die mit kleineren oder grösseren Dosen Strophantin behandelt worden waren, zeigten in der That eine grosse Giftigkeit derselben für das Temporarienherz; es stellte sich jedoch bald heraus, dass die gleiche systolische Wirkung auch durch Chloroformextrakte eines normalen Krötenharnes, offenbar infolge seines Gehaltes an Bufotalin, hervorgerufen wird. Dass es sich hierbei mit grösster Wahrscheinlichkeit um diesen, dem Krötenorganismus spezifischen Giftstoff handelt, beweist wenigstens das völlig indifferente Verhalten der Chloroformextrakte von Frosch- und Menschenharn gegenüber den Temporarienherzen. Da nun Bufotalin und die hier in Frage kommenden Vertreter der Digitalisreihe in ihrem Verhalten zu Lösungsmitteln völlig identisch sind, blieb mir als einzige Entscheidung der zeitliche Vergleich der Wirkung, wie sie am Froschherzen durch der Harn normaler und mit Strophantin behandelter Kröten hervorgerufen wird. Der ausschlaggebende Versuch war folgender :

12) RAN. TEMPOR., 30 gr., Herz blossgelegt.
3 h. 10′ Puls : 9. 9. 9 in 10 Sekunden.
3 h. 11′ Chloroformextrakt von 1 1/2 c.c. Harn einer 32 gr. schweren Kröte, die vor 4 Stunden mit 0,0003 gr. Strophantin subkutan behandelt worden war.
3 h. 23′ Peristaltik des Herzens.
3 h. 52′ halbsystolischer Ventrikelstillstand.

RAN. TEMP., 27 gr., Herz blossgelegt.
5 h. 20′ Puls : 11. 11. 11 in 10 Sek.
5 h. 22′ Chloroformextrakt von 1 c.c. normalen Krötenharn.
6 h. 3′ Peristaltik des Herzens.
6 h. 10′ halbsystolischer Ventrikelstillstand.

Die Differenz von 7 Minuten kann, wenn man sie nicht in das Bereich der individuellen Schwankungen rechnen will, durch das im zweiten Fall geringere Quantum Harn erklärt werden. Von einer namhaften Differenz der Giftwirkung in beiden Fällen kann keine Rede sein; und demgemäss ist auch die Annahme, als sei die Resistenz der Kröten gegen Digitaliskörper durch eine besonders rasche Ausscheidung derselben durch die Nieren bedingt, als widerlegt anzusehen.

III.

Die vorstehenden Versuche geben gar keinen Anlass die Resistenz der Kröten gegen Stoffe der Digitalisreihe in einem *ausserhalb* des Herzens gelegenen Moment zu suchen. Sie weisen vielmehr darauf hin, dass, ganz allgemein ausgedrückt, die Herzmuskulatur dieser Spezies in ihrer Reaktionsfähigkeit diesen Stoffen gegenüber besonders träge ist. Die eben

geschilderten Erfahrungen suchte ich dadurch zu erweitern, dass ich noch eine Reihe von Gifttypen auf das Krötenherz einwirken liess. Ich gruppiere diese Stoffe nach dem Gesichtspunkt

a) ob sie auf den muskulösen Apparat,

b) ob sie auf die nervösen Apparate einwirken.

Von Vertretern der *ersten* Gruppe untersuchte ich :

Baryumchlorid, Kupferoxyd, Arsenik, Kaliumnitrat, Alkohol, Chloralhydrat, Chloroform, Physostigmin, Veratrin, Coffein, Nikotin. Von diesen Stoffen zeigten eine Differenz in ihrer Herzwirkung bei Rana temporaria und Bufo cinereus nur *Alkohol* und *Physostigmin,* u. zw. konnte ich eine ganz deutliche Resistenz der Kröten gegen diese beiden Gifte nachweisen. Ueber einen anderen Repräsentanten dieser Reihe, das Chloroform, kann ich mich trotz mehrfacher Versuche nicht ganz sicher aussprechen; die Resultate waren sehr widersprechend; aber jedenfalls kann die Resistenz gegen diesen Körper, wenn sie überhaupt besteht, keine bedeutende sein. Die Ergebnisse, die ich beim Alkohol und Physostigmin erhielt, führe ich hier genau an :

13) RAN. TEMPOR., 40 gr., Herz blossgelegt.
4 h. 5′ Puls : 10. 9. 10 in 10 Sekunden.
4 h. 7′ 1 c.c. 10 °/o-igen *Alkohol.*
4 h. 30′ Herzperistaltik. Puls : 8. 7. 8.
4 h. 45′ Puls : 6. 6. 6.
4 h. 55′ 1 c c. 10 °/o-igen Alkohol.
5 h. Puls: 5. 6. 5, deutl. systol. Verkleinerung des Herzens Peristaltik.
5 h. 28′ *Ventrikelstillstand in Systole.*

14) BUFO CIN., 40 gr., Herz blossgelegt.
4 h. 53′ Puls : 8. 8. 8.
4 h. 55′ 2 c.c. 10 °/o-igen *Alkohol.*
5 h. 15′ Puls : 6. 6. 6.
6 h. 45′ » 6. 7. 6. normal.
8 h. 15′ » 7. 6. 6.
Am anderen Morgen schlägt das Herz noch normal. Puls : 7. 7. 7.

15) RAN. TEMPOR., 30 gr., Herz blossgelegt.
4 h. 15′ Puls : 8. 8. 8 in 10 Sekunden.
4 h. 18′ 4/10 c.c. einer 1,5 °/o-igen *Physostigmin*lösung (**0,006**).
4 h. 44′ Puls: 6. 6. 6 sehr schwache Contractionen.
4 h. 50′ wieder 4/10 c.c. derselben Lösung (**0,006**).
5 h. 30′ deutliche Peristaltik.
5 h. 40′ *Ventrikelstillstand in Systole.*

16) BUFO CIN., 32 gr., Herz blossgelegt.
5 h. 53′ Puls : 6. 5. 6.
5 h. 55′ 1,2 c.c. einer 1,5 °/o-igen *Physostigmin*lösung (**0,018**).
5 h. 59′ P.: 6. 5. 5 sehr kräftige Contract.
6 h. 2′ 4/10 c.c. derselben Lösung (**0,006**).
6 h. 4′ Puls : 4. 4. 4 normal.
6 h. 34′ unverändert.
Am folgenden Morgen, 7 h. 40′ P.: 3. 2. 3 keine Peristaltik.

Namentlich beim Physostigmin scheint also die Resistenz des Krötenherzens eine ganz bedeutende zu sein; den Grenzwerth habe ich hier nicht bestimmt.

Bei allen übrigen Gliedern dieser Gruppe : also beim *Baryumchlorid, Kupferoxyd, Arsenik,* den *Kalisalzen, Chloralhydrat, Veratrin, Coffein* und

Nikotin vermochte ich keine Differenz in der Herzwirkung bei Temporarien und Kröten aufzufinden.

In die zweite Gruppe der von mir untersuchten Herzgifte gehören das *Muscarin* und das diesem verwandte *Tetramethylammoniumchlorid.* Bezüglich des ersteren hat schon HONDA in der oben citierten Arbeit Versuche mit künstlich dargestelltem Muscarin angestellt und ist dabei zu den Schluss gekommen, dass in Bezug auf die Muscarinwirkung auf das Herz zwischen Temporarien und Kröten nur eine geringe Differenz besteht. Ohne eine genaue Grenzbestimmung gemacht zu haben, erscheint es mir doch nach meinen Resultaten mit natürlichem Muscarin, nicht richtig, von einer nur unbedeutenden Resistenz der Kröten gegen Muscarin zu reden. Ich führe als schlagendsten Beweis folgende Parallelversuche an :

17) RAN. TEMP., 32 gr., Herz blossgelegt.
9 h. 50′ Puls : 8. 8. 8 in 10 Sekunden.
9 h. 54′ 1/10 c.c. einer *Muscarinlösung* (gewonnen aus 5 c.c. alkoholischen Agaricus-muscariusextraktes, der auf dem Wasserbad abgedampft und mit 20 c.c. physiol. Kochsalzlösung aufgenommen wurde).
9 h. 57′ Puls : 4. 4. 4.
9 h. 58′ *Stillstand in Diastole.*

18) KRÖTE, 32 gr., Herz blossgelegt.
11 h. 1′ Puls : 5. 6. 5.
11 h. 2′ 1/10 c.c. derselben *Muscarinlösung* wie in Versuch 17.
11 h. 15′ Puls : 6. 6. 6.
11 h. 16′ 1/10 c.c. derselben Lösung.
11 h. 25′ Puls : 6. 6. 6.
11 h. 30′ wieder 2/10 c.c. derselben Lösung.
11 h. 35′ Puls : 6. 6. 6.
11 h. 36′ 4/10 c.c. derselben Muscarinlös.
11 h. 52′ Puls : 6. 6. 6. Contractionen werden schwächer.
12 h. 12′ Puls : 5. 5. 6.
2 h. 20′ » 5. 6. 5, keine vollkommenen Systolen mehr. Schlaffheit des Herzens.

Der Versuch wurde hier abgebrochen; er spricht dafür, dass bei Kröten eine *beträchtliche* Resistenz gegen Muscarin besteht.

Was das Tetramethylammoniumchlorid betrifft, so bestand ebensowenig Differenz in der Wirkung bei Temporaria und Bufo als bei HONDA's Versuchen mit künstlichem Muscarin : ein neuerlicher Beweis zu den bereits vorliegenden, dass die insomeren Muscarinbasen einander physiologisch nicht gleichwertig sind.

Zusammengefasst ergeben die vorstehenden Versuche die Tatsache, dass das Bufoherz nicht nur gegen Stoffe der Digitalisreihe, sondern auch gegen Physostigmin, Muscarin, Alkohol deutlich resistent ist.

So lange uns über die chemischen Reactionen zwischen den Bestandteilen der Herzmuskelfasern und den angeführten Agentien nichts Näheres

bekannt ist, müssen wir uns als Erklärung hiefür mit dem allgemeinen Ausdruck Organimmunität oder Organresistenz begnügen. Es liegt hier somit ein Beispiel *histogener* Immunität (BEHRING) vor.

Sodann gestatten obige Befunde noch eine weitere allgemeine pharmakologische Abstraction.

Nach Versuchen am Frosch allein wäre man geneigt die Chlorbaryumwirkung auf das Herz der Kaltblüter mit der Digitalinwirkung zu identificiren; ganz mit Unrecht, wie die verschiedene Resistenz der herangezogenen beiden Thierarten lehrt. Der Grundsatz, dass gleichartiger Functionsausfall nach verschiedenen Giften sich nicht mit Gleichheit des Angriffspunctes deckt, oder richtiger, dass die chemischen Reactionen, die Ursache der Giftwirkung sind, keine gleichartigen sind, — der für central wirkende Substanzen längst anerkannt ist — gilt somit auch für peripher angreifende Gifte.

IV.

Anhangsweise seien noch Versuche angeführt, die mit einer Bufo verwandten Art, der Unke, *Bombinator igneus,* ausgeführt wurden.

Diese Thiere enthalten in ihrem Hautsecret ein vom Bufotalin ganz verschiedenes Secret, — Phrynolysin — dessen Blutkörperchen zerstörende Wirkung erst jüngst von F. PRÖSCHER (1) untersucht wurde. Ein zweiter Bestandteil der frischen Bombinatorgiftes ist flüchtiger Natur, von spezifischem Geruch : ein Körper, der den mit Bombinatoren arbeitenden Experimentator zu stundenlang andauerndem Niesen und Schnupfen verurteilt; eine Lösungsfähigkeit für Blutkörperchen kommt diesem flüchtigen Körper nicht zu.

Phrynolysinlösungen gewann ich dadurch, dass ich eine Anzahl Bombinatoren in wenige c.c. physiologischer Kochsalzlösung tauchte und sie in derselben mit dem faradischen Strom kräftig tetanisirte. Unter mächtiger Schaumbildung, Dunkelfärbung trübt sich die Lösung, die nach Filtration zu den Versuchen brauchbar ist.

a) Wie verhalten sich Bombinatoren gegen Stoffe der Digitalisreihe? Hierüber kurzfolgende Daten :

19) BOMBINATOR, 10 gr.
10 h. 35′ Puls : 10, 10, 10 in je 10 Sekunden.
10 h. 36′ 0,1 c.c. einer 0,01 % Strophantinlösung = 0,000,001 p. gr.
10 h. 50′ leichte Peristaltik.
10 h. 57′ Herzstillstand in Systole.

(1) HOFMEISTER's Beiträge zur chemischen Physiologie, I, p. 575, 1902.

20) BOMBINATOR 10 gr.
10 h. 58' Puls : je 10, 10, 10 in 10 Sekunden.
11 h. 02 normales Krötenserum (Bufotalin).
11 h. 40' lange, halb-systolische Stillstände.
12 h. 2' andauernder, nahezu völlig systolischer Stillstand.

Vielfach variirte Versuche mit Phrynolysin an Temporarien, Esculenten und Kröten gaben quoad Herzwirkung keine klaren, constanten Resultate. Jedesfalls gestatten aber die Versuche 19 und 20 den Schluss, dass zwei nahe verwandte Arten wie *Bufo und Bombinator ihrer Herzresistenz nach grundverschieden sind.*

b) Bei den Kröten war die Gegenwart eines Herzgiftes im Serum verknüpft mit einer relativen Immunität gegen andere Herzgifte. Es war daran zu denken, dass das Bombinatorenblut, das dem so kräftigen Phrynolysin kontinuirlich ausgesetzt ist, Hemmungskörper gegen das eigene und vielleicht auch gegen fremde Blutkörperchengifte enthalte. Das Phrynolysin wirkt, nach entsprechender Verdünnung der Giftlösungen, in 2 Phasen, wie das Aalserum. Erst tritt mächtige *Agglutinirung* der Blutkörperchen ein, der sodann in einer der Concentration des Giftes proportionalen Zeit die Haemolyse folgt. Wiederholt beobachtete ich, dass Phrynolysinlösungen durch 1/2—1 stündiges Erhitzen in kochenden Wasserbad zwar abgeschwächt, aber in ihrer Wirkung nicht aufgehoben wurden. Zu den Versuchen wurden die betreffenden Blutarten durch Centrifugiren serumfrei gewaschen und die Blutkörperchen in 0,6 NaCl-lösung suspendirt. Im Gegensatz zu PRÖSCHER (l. c., p. 580) beobachtete ich konstant, dass Temporarien- Esculenten- Bufo- und auch Bombinatorblutkörperchen sowie Warmblüterblutkörperchen glatt gelöst werden. Aus vielfachen, mit übereinstimmenden Resultaten ausgestellten Versuchsreihen hebe ich nur folgende Typen hervor.

I. Frisches Phrynolysin + 1/2 c.c. frischer centrifugirter Kaninchenblutkörperchen : sofort Agglutination und complete Lösung.

II. Lösung I wird zehnfach verdünnt.

1/2 c.c. Kaninchenblutkörperchen + 0,2 dieser 0,1 Lösung : nach 15″ Agglutinirung dann rasch fortschreitende Lösung.

III. Bombinatorblutkörperchen (in 0,5 Fluornatrium-NaCl aufgefangen, serumfrei centrifugirt) + 0,2 der 0,1 Lösung : nach 15″ Agglutinirung dann fortschreitende Lösung.

IV. Bombinatorblutkörperchen + 1 c.c. verdünnten Bombinatorserums + 0,2 der 0,1 Lösung : nach 1 Stunde, *klar abgesetzt.*

V. Esculentenblutkörperchen + 0,2 der 0,1 Lösung : wird lackfarben.

VI. Dasselbe + 1 c.c. Bombinatorserum : wird lackfarben.

VII. Bombinatorblutkörperchen + 0,5 der 0,1 Lösung : sofort grobflockige Agglutinirung dann Lösung des Blutfarbstoffes.

VIII. Bombinatorblutkörperchen + 1 c.c. verdünntes Bombinatorserums + 0,5 der 0,1 Lösung : nach am nächsten morgen *klar abgesetzt.*

IX. Bombinatorblutkörperchen + 1 c.c. verdünnten Froschserum bleibt klar.

X. Bombinatorblutkörperchen + 1 c.c. verdünnten Froschserum + 0,5 der 0,1 Ph.-lösung : nach 1′ kräftige Agglutination, dann Lösung des Blutfarbstoffes.

XI. Kaninchenblutkörperchen werden durch Kaninchenserum nicht gegen Phrynolysin geschützt.

XII. Bombinatorblut wird durch schwache Solaninlösung sofort gelöst.

Wird zu derartigen Versuchen *unverdünntes* Phrynolysin benützt, so überwindet es alle Hemmungsmittel.

Die vorstehenden Versuche ergeben somit, dass im *Bombinatorserum* ein, wenigstens gegen verdünnte Giftlösungen des Phrynolysins wirksamer *Schutzkörper* gegeben ist, dessen Specificität einen bedeutsamen Unterschied gegenüber den Befunden mit Bienengift (LANGER(1)) und Solanin(2) darstellt.

Zum Schluss sei noch eine literarische Angabe richtig gestellt, die für das Thema der thierischen, angeborenen Immunität, zu dem meine Studie einen kleinen Beitrag liefern sollte, von Wichtigkeit ist.

Es hat PHYSALIX(3) Versuche mitgeteilt, nach denen *Salamandra maculata* gegen Curare giftfest sein soll, ja sogar Salamander-serum Frösche gegen Curare immunisire. Eine Versuchsreihe, die ich in dieser Richtung mit Curarinum sulfuricum angestellt habe, ergab, dass zwar erst das 100-fache der für Temporarien wirksamen Dosis bei Salamandern die intramusculären Nervenendigungen vollständig lähmt, dass jedoch eine passive Immunisirung von Temporarien mit Salamanderserum gegen Curare nicht hervorrufbar ist.

Prag im Juli 1902.

(1) Dieses Arch., Bd. VI., p. 181.

(2) Dieses Arch., Bd. VII., p. 1.

(3) Citirt nach MALY's Jahresbericht, Bd. 25, p. 390.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg; **C. Binz**, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris; **L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Ann Arbor; **J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau; **Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin; **E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liége; **J. F. Heymans**, Gand; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres; **R. Lépine**, Lyon; **O. Liebreich**, Berlin; **R. Paltauf**, Vienne; **J. Pohl**, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **J. L. Prevost**, Genève; **E. Roux**, Paris; **H. v. Tappeiner**, München; **E. Van Ermengem**, Gand.

VOLUME XI

avec 10 figures intercalées dans le texte et 12 planches.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20. RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1903.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing,** Lyon; **E. Behring,** Marbourg; **C. Binz,** Bonn; **A. de Bókay,** Budapesth; **Ch. Bouchard,** Paris; **L. Brieger,** Berlin; **V. Cervello,** Palerme; **A. R. Cushny,** Ann Arbor; **J. Denys,** Louvain; **P. Ehrlich,** Francfort; **W. Filehne,** Breslau; **Th. R. Fraser,** Edimbourg; **J. Geppert,** Giessen; **P. Giacosa,** Turin; **E. Gley,** Paris; **F. Henrijean,** Liége; **J. F. Heymans,** Gand; **R. Kobert,** Rostock; **T. Lauder Brunton,** Londres; **R. Lépine,** Lyon; **O. Liebreich,** Berlin; **R. Paltauf,** Vienne; **J. Pohl,** Prague; **G. Pouchet,** Paris; **J. L. Prevost,** Genève; **E. Roux,** Paris; **H. v. Tappeiner,** München; **E. Van Ermengem,** Gand.

VOLUME XI

avec 10 figures intercalées dans le texte et 12 planches.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, Éditeur,
20, rue du Marché-au-Bois.

PARIS
O. DOIN, Éditeur,
8, place de l'Odéon.

1903.

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME XI.



Barend Joseph STOKVIS

Professeur à l'Université d'Amsterdam.

Né le 16 Août 1834,
décédé le 29 Septembre 1902.

BAREND JOSEPH STOKVIS.

Rayonnant de vigueur intellectuelle et physique, STOKVIS assistait encore à Bruxelles, du 15 au 20 septembre dernier, à la Conférence internationale pour l'unification des médicaments héroïques; il y prit une part active aux discussions et fit rapport sur la nomenclature. C'est lui qui exprima par quelques paroles élevées les condoléances des délégués étrangers au deuil national qui frappa la Belgique pendant cette Conférence : alors et depuis, l'image de la mort qui devait le terrasser à peine quelques jours plus tard, arrêta-t-elle son attention ? Le 29 septembre, au milieu de la nuit, STOKVIS succomba subitement à Amsterdam, sa ville natale, le centre d'activité de toute sa vie. Il était âgé de 68 ans.

Pas plus que pour nos autres collaborateurs défunts, nous ne voulons tenter la consolante mais périlleuse tâche de faire le panégyrique de STOKVIS(1) et l'analyse de son œuvre. Représentant éminent de la pharmacodynamie, infatigable pionnier de la science médicale en général, il se distinguait parmi tant d'autres par l'étendue de ses connaissances, par sa culture si générale; les questions qu'il a scrutées expérimentalement ou mises au point sont des plus variées. A le lire ou l'entendre causer, on ne pouvait se défendre de songer au « nihil humani a me alienum puto » du poète.

Sa publication la plus importante, et qu'il venait à peine de terminer, est sans conteste ses « Leçons de Pharmacothérapie(2) »; dans leur genre, il est difficile de ne pas les classer hors pair.

La sympathique figure de STOKVIS est très connue par tous ceux qui ont parfois fréquenté les congrès scientifiques ou les fêtes du monde médical; elle vient d'être pieusement silhouettée par son élève et collègue, le professeur PEL(3).

---

(1) Le Dr H. ZEEHUIZEN, son ancien assistant et collaborateur, s'est chargé de ce soin dans la publication *Mannen en vrouwen van beteekenis in onze dagen*. (Redactie : M. J. KALFF Jr. Haarlem, H. D. Tjeenk Willink en Zoon, 1899.)

(2) *Voordrachten over Geneesmiddelleer*, ouvrage en 3 volumes, déjà traduit en plusieurs langues, dont une traduction française par les Drs DE BUCK et DE MOOR.

(3) *In memoriam Prof. Dr* B. J. STOKVIS. Von Prof. Dr P. K. PEL, in Amsterdam. Deutsche med. Wochenschr. Nr 42, p. 749, 16 Okt. 1902. — Une autre notice nécrologique, signée par le Prof. C. H. KUHN, a paru dans le Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, Nr 14, p. 673, 4 Oct. 1902.

A défaut de telles pages émues, que pouvaient le mieux écrire ceux qui ont vécu et travaillé aux côtés du Maitre, voici, en exergue à ce volume des Archives, le portrait de STOKVIS, — et la liste de ses œuvres, comme un monument, s'imposant à notre admiration reconnaissante, que s'est élevé de ses propres mains l'écrivain, l'orateur et le savant qu'il était.

Liste des publications de B. J. Stokvis.

1. *De glucogenesi in hepate ejusque nexu cum excretione sacchari in diabete mellito.* Diss. 1856 (Utrecht).
2. *Ueber Zuckerbildung in der Leber und ihrem Zusammenhang mit der Zucker-excretion bei Diabetes mellitus.* Wiener med. Wochenschrift, 1857, nº 14, 15.
3. *Iets over de glycogene stof en hare beteekenis voor de suikervorming in de lever.* Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1857.
4. *Bijdragen tot de physiologie van het acidum uricum.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1859.
5. *Over het ureum als onmiddellijke of middellijke oorzaak der zoogenaamde uraemische verschijnselen.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1860.
6. *Een laatste woord over Regazzoni.* Schat der Gezondheid, 1860.
7. *Twee gevallen van vergifting met Herba Belladonae.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1860.
8. *Over den invloed van benzoëzuurgebruik op suiker- en ureumafscheiding in twee gevallen van Diabetes mellitus.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1861.
9. *Ueber Ausscheidung von Zucker und Harnstoff unter Benzoësäuregebrauch in zwei Fällen von Diabetes mellitus.* (Studien des physiol. Instituts zu Amsterdam : Dr A. Heynsius). Leipzig und Heidelberg, 1861.
10. *Bijdragen tot de kennis der Albuminurie.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1862.
11. *Over de beperktheid des menschen in verband tot de vorming zijner gedachten.* Amsterdam, 1863.
12. *Over serum en hoendereiwit in betrekking tot het dierlijk organisme.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1864.
13. *Hühnereiweiss und Serumeiweiss und ihr Verhalten zum thierischen Organismus.* Centralbl. f. d. Med. Wiss., 1864, nº 38.
14. *De zorg voor lucht bij gezonden en zieken.* Een praatje over gezondheidsleer. Maatschappij tot Nut van 't Algemeen, 1865.
15. *Infectieproeven bij dieren met cholera-excrementen.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1866.

16. *Infektionsversuche mit Choleraexcrementen bei Thieren*. Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1865, n° 54.
17. *Bijdragen tot de kennis der eerste na den cholera-aanval geloosde urine*. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1867.
18. *Recherches expérimentales sur les conditions pathogéniques de l'albuminurie*. Mémoire couronné. Bruxelles, Henri Manceaux, 1867.
19. *De cholerasterfte bij de Israëlieten te Amsterdam*. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1867, 2e Afd., blz. 104.
20 *Quelques mots à propos de la brochure de M. le Prof.* CORRENTA *relative à l'albuminurie*. Journal publié par la S. R. des Sciences méd. et nat. de Bruxelles, 1869.
21. *De sterfte aan croup bij de Nederlandsche Israëlietische armen te Amsterdam*. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1869, 1e afd., blz. 129.
22. *Een praatje over arbeid*. Bibliotheek van Volksvoordrachten (Redacteur M. W. SCHELTEMA Ezn.). Amsterdam, G. L. Funke, 1870.
23. *Bijdragen tot de kennis der indigo-kleurstoffen*. Maandblad der Sectie voor Natuurwetenschappen van het Genootschap ter bevordering van Natuur- en Geneeskunde, 1870, n° 2.
24. *Aether en Chloroform in vasten toestand*. Ibid., 1870, n° 6.
25. *Openingsrede bij de opening der 21ste Algemeene Vergadering der Nederlandsche Maatschappij ter bevordering der Geneeskunst, 29 Januari 1870*. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1870.
26—30. *Over galkleurstoffen en hare erkenning door den spectroscoop*. Maandblad, enz., 1870, 3, 5; 1871, n° 2; 1872, n° 1 en 2; 1873, n° 4 en 5.
31. *Medicinaal en metriek gewicht*. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1871.
32. *Een fluoresceerend ontledingsproduct der bloedkleurstof*. Maandblad, enz., 1871, n° 9.
33. *Absorptie-spectrum van gereduceerde haematine*. Maandbl., enz., 1871, n° 11.
34. *Over den oorsprong van het ureum in het organismus*. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1872, 1e afd.
35. *Ein redurcirbares Nebenproduct bei der Oxydation der Gallenfarbstoffe*. Centralbl. f. d. med. Wiss., 1872, n° 1.
36. *Over resorptie van eiwit uit het darmkanaal*. Maandbl., enz., 1872, n° 6.
37. *Das Gmelin'sche Oxydationsproduct der Gallenfarbstoffe*. Centralbl. f. d. med. Wiss., 1872, n° 50.
38. *Eenige scheikundige eigenschappen van lijm-oplossingen*. Maandbl., enz., 1873, n° 9.
39. *Die Identität des Choletelins und Urobilins*. Centralbl. f. d. med. Wiss., 1873, n° 14.

40. *Die Uebereinstimmung des Urobilins mit einem Gallenfarbstoff-Oxydationsproduct,* Ibid., 1873, n° 29.

41. *Proeve van een wetsontwerp tot regeling van het hooger onderwijs.* Uitgegeven door Dr H. Sanders Ezn., onder medewerking van Dr W. M. Gunning, Dr A. A. G. Guye, Dr B. J. Stokvis e. a., Amsterdam, 1874.

42. *De oorsprong van het glycogen in de lever.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1874, n° 9.

43. *De eenheid der physiologie en der pathologie in hare beteekenis voor de beoefening van beide wetenschappen geschetst. Inwijdingsrede van het Hoogleeraarsambt, uitgesproken den 8 Juni 1874.*

44. *Openingsrede der Algemeene Vergadering (28 Oct. 1874) van het Genootschap ter bevordering van Natuur-, Genees- en Heelkunde.* (Werken van het Genootschap.)

45. *Zur Kenntniss der Phosphorsäureausscheidung bei Arthritis.* Centralbl. f. d. Med. Wiss., 1875, n° 47.

46. *Bijdragen tot de kennis der phosphorzuuruitscheiding bij arthritis.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1875.

47. *Nadere bijdragen tot de kennis der phosphorzuuruitscheiding bij arthritis.* Ibid., s876, 37.

48. *Openingsrede der 27ste Algemeene Vergadering der Nederl. Maatschappij ter bevordering der Geneeskunst.* 21 Juni 1876. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1876.

49. *Ueber den Einfluss von Nierenaffectionen auf die Bildung von Hippursäure.* Archiv für experimentelle Path., X, p. 268, 1879.

50. *Rapport sur l'élimination de l'acide phosphorique par l'urine dans la phthisie pulmonaire.* Congrès international des Sciences médicales, Amsterdam, 1879.

51. *Redevoering ter herdenking van den 200-jarigen sterfdag van* Jan Swammerdam, 17 Februari 1880. Uitgegeven in de werken van het Genootschap t. b. v. Natuur-, Genees- en Heelkunde te Amsterdam.

52. *Feestnummer van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1880, 11 Mei, aan Dr* B. J. Stokvis Jr., *ter gelegenheid van zijn 50jarig Doctoraat in de Geneeskunde eerbiedig en erkentelijk opgedragen door de Redactie.*
Inhoud : a) Een eenvoudige proef met betrekking tot het aandeel der klapvliezen aan het verwekken der harttonen ; b) De therapeutische werking der excitantia en hare verklaring; c) Glycosurie en galstuwing.

53. *Toespraak gehouden ter gelegenheid van het 90-jarig bestaan van het Genootschap t. b. v. Natuur-, Genees- en Heelkunde te Amsterdam,* 12 Oct. 1880.

54. *Brief betreffende het Internationaal Medisch Congres te Londen.* Sept. 1881. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.

55. *Losse aanteekeningen omtrent urine-onderzoek.* Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1882.

56. *Proces-verbaal der vergadering van de Afd. Natuurkunde der Koninkl. Akad. v. Wetensch.*, 1882-1883, nº 6. — Zitting 30 Dec. 1882. Over het hippuurzuur in het dierlijk organismus. (Zie 65.)

57. *Levensschets van* Jan van Geuns (met bibliographie), 1883.

58. *Discours d'ouverture du Congrès international de Médecine des Colonies,* Sept. 1883. Compte rendu, uitgegeven 1884 bij F. van Rossen, te Amsterdam.

59. *Verslag over het antwoord aan den Minister van Binnenlandsche Zaken te geven op vier vragen betreffende de vivisectie.* ((Verslagen der Koninkl. Akad. v. Wetensch.)

60. *Zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus.* Verhandlungen des Congresses f. innere Med. zu Wiesbaden, 1884.

61. *Sur le rôle des microbes dans la production des maladies infectieuses.* Communication faite au Vᵉ Congrès d'Hygiène et de Démographie à la Haye, 1884.

62. *Openingsrede van de 35ˢᵗᵉ Algemeene Vergadering der Ned. Maatsch. t. bev. d. Geneeskunde te Leeuwarden op 7 Juli 1884.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1884.

63. *Over Diabetes mellitus* (Klinische les). Ibid., 1884.

64. *Gezondheids- en vacantiekolonies.* Volksalmanak, 1886, blz. 77. (Uitgegeven door de Maatschappij tot Nut van 't Algemeen.)

65. Vande Velde en Stokvis : *Experimentelle Beiträge zur Frage der Hippursäure-Zerlegung im lebenden Organismus.* Archiv f. exp. Path., XVII, 1884, S. 189.

66. *Pneumonia cerebralis* (Klinische les). Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1885.

67. *Toespraak bij gelegenheid van de uitreiking der Leeuwenhoekmedaille aan Ferd. Cohn* (26 September 1885).

68. *Over het gebruik van kippeneieren door lijders aan albuminurie.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1886.

69. *Over de vergiftige werking van chloorzure zouten.* Verslagen der Koninkl. Akad. van Wetensch., Februari 1886.

70. *Rapport der Commissie voor de cholera therapie.* Nederl. Tijdsch. v. Geneesk., 1887.

71. *Die Ursache der giftigen Wirkung der chlorsauren Salze.* Archiv f. exp. Path., XXI, p. 186, 1886.

72. *Nationaliteit en Natuurwetenschap.* Openingsrede van het 1ste Nederlandsch Natuur- en Geneeskundig Congres te Amsterdam, 30 Sept.— 1 Oct. 1887. (Handelingen van ......)

73. *Over de werking van eenige stoffen uit de digitalisgroep op het geïsoleerde kikvorschhart bij verschillende temperaturen.* Feestbundel van Donders, 1888, blz. 465.

74. *Toespraak bij de feestviering van het 50-jarig bestaan van het Koninkl. Zool. Genootschap Natura Artis Magistra.* Van Holkema's boekhandel, Amsterdam, 1888.

75. *Voordrachten over Homœopathie.* Haarlem, F. Bohn, 1888. (Op verzoek van de Medische Faculteit van het Amsterdamsch Studentencorps gehouden.) 79 pag.

76. *Brieven aan het Nederl. Tijdschr. v. Geneeskunde.* (Congrès internat. de Thérapeutique, Parijs). Ned. Tijdschr. v. Gen., 1889, 2e deel.

77. *Oude en nieuwe Cardiotonica.* (Voordracht gehouden op uitnoodiging van het Hoofdbestuur, in de Algemeene Vergadering der Nederl. Maatsch. t. bev. der Geneesk. te Haarlem.) Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1889, II, p. 149-170.

78. *Over twee zeldzame kleurstoffen in de urine van zieken.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1889, 2e deel.

79. *F. C. Donders. Levensschets.* Mannen van Beteekenis, 1889. (Dr E. D. PIJZEL.)

80. *Aanwending van antipyretica bij koortsige zieken.* Handelingen van het 2e Nederl. Natuur- en Geneesk. Congres. Leiden 1889, p. 176.

81. *Ueber vergleichende Rassenpathologie.* Berlin, 1890, Aug., Hirschwald. (Intern. med. Congres, Berlin.)

82. *On the comparative pathology of human races, etc.* The Practitioner, nos 273, 274, 275, 1891, blz. 16.

83. *Het Koloniaal Geneeskundig Museum te Amsterdam.* Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1891, 2e deel.

84. *Over wederkeerige tegengiften.* K. A. v. Wetensch., 31 Oct. 1891.

85. *Jubileum* VIRCHOW. (Correspondentie). Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1891, 2e deel.

86. *Over wederkeerig antagonisme van geneesmiddelen en vergiften.* Vertaling. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1892, I, no 1.

87. *F. C. Donders (1818-1889).* Jaarboek der Kon. Akad. van Wetenschappen, 1891.

88. *Ueber den gegenseitigen Antagonismus von Giften u. s. w.* Internat. Beiträge zur wissenschaftlichen Medicin. (Virchow's Festschr., III, 1891.)

89. *Twee bladzijden uit de geschiedenis van het Genees- en Natuurkundig Onderwijs te Amsterdam, 1692 en 1792.* Rectorale Redevoering, 8 Januari 1892. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., I, n° 2.

90. *Voordrachten over Geneesmiddelleer,* 1e deel, 1e stuk. *Algemeene Geneesmiddelleer.* Haarlem, Erven Bohn, 1891. 2e stuk, 1892. 2e deel, 1e stuk, 1893, 2e stuk, 1894. 3e deel, 1e stuk, 1898, 2e stuk zal onmiddellijk verschijnen. (Van deel 1 en 2 is een 2e geheel herziene druk verschenen in 1896 en 1897.)

91. *De invloed van tropische gewesten op den mensch.* Haarlem, Erven Bohn, 1894 (Aula-voordrachten.)

92. *Openingsrede der 43ste Alg. Vergadering der Nederl. Maatschappij t. bev. der Geneeskunst, 11 Juli 1892.* Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1892, II, blz. 113.

93. *La chimie dans ses rapports avec la pharmacothérapie et la matière médicale.* (Conférence, lue au Congrès internat. méd. de Rome, le 4 Avril 1894). Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1894, I, n° 18.

94. *Zur Pathogenese der Hämatoporphyrinurie.* Nach einem in der 5ten Section des XIten internationalen medicinischen Congresses in Rom gehaltenen Vortrage. Zeitschr. f. klin. Med., 28, 1894.

95. *Short notice on the occurrence of haematoporphyrin in urine.* Journal of Pathology and Bacteriology, July 1896.

96. *Jean Martin Charcot, 1825-1893.* De Amsterdammer, Weekblad voor Nederland, 8 September 1893.

97. *Ueber die physiologische Wirkung der Salicylsäuren verschiedenen Ursprungs.* (Ein Beitrag zur Lehre der physiologischen und chemischen Identität unserer Heilmittel.) Vortrag gehalten in der 4ten Section des XIten internat. Congresses in Rom., Wiener med. Presse, 1894, n° 32.

98. *An adress on chemistry in relation to Pharmacotherapeutics and materia medica.* Lancet, April 21, 1894.

99. *La colonisation et l'hygiène tropicale.* Institut Colonial international, 1896.

100. *Ueber die Bedeutung der Biuretreaktion im Menschenharn.* Zeitschr. für Biologie. Kühne's Festschrift, 1897.

101. *Janus Redivivus.* (Openingswoord in de Arch. Intern. Janus, 1896.)

102. *Openingsrede der 3de Sectie van het 5de Nederlandsch Natuur- en Geneeskundig Congres.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1895, I, n° 16.

103. *De uitreiking der Borneo-medaille.* (Handelingen van het 6e Nederlandsch Natuur- en Geneeskundig Congres, 1897.)

104. *De wetenschappelijke nauwkeurigheid onzer posologie,* — Voordracht in de

Algem. Verg. der Nederl. Maatsch. t. bev. der Geneesk., 6 Juli 1896. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1896, II. n° 4.

105. *Over den invloed van het gebruik van suiker op den spierarbeid.* Werken der Koninkl. Akad. van Wetenschappen, Wis- en Natuurk. Afdeeling, 19 Juni 1895.

106. *Over de physiologische werking van het methylnitramine in verband met zijne samenstelling.* Koninkl. Akad. v. Wetensch., Wis- en Natuurk. Afdeeling. 25 Februari 1899. — Arch. int. de pharmacod., VI, p. 279.

107. *Jacob Moleschott,* De Gids, 1892, n° 8, en *Jacob Moleschott,* Studentenweekblad Vox Studiosorum, 1 Juni 1893.

108. *L'exactitude scientifique de la posologie.* Bulletin de Thérapeutique, 1896.

109. *Diverse voordrachten,* in de werken van het Genootschap ter bev. van Natuur-, Genees- en Heelkunde opgenomen, over : Albuminurie na chloroform- en aethernarcosen. De oorzaak van pathologische vaatgeruischen, enz.

110. *Bijdrage tot de casuistiek der autotoxische enterogene cyanosen.* Weekbl. v. h. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1902, n° 14. Cfr. Festschrift v. v. Leyden.

111. *Over de betrekking tusschen* VIRCHOW *en ons Nederland.* Cfr. Berl. Klin. Woch. 1901, n° 41.

J. F. HEYMANS.

Gand, octobre 1902.

Aus dem Institute für Pharmakologie und physiol. Chemie zu Rostock.
Dir. Prof. Kobert.

Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha.

I. Teil. Ueber die Ipecacuanha-Alkaloide.

von

Dr Med. CARL LOWIN,
prakt. Arzt in Berlin.

I. Historisches.

1. Ueber die Chemie der Ipecacuanha-Alkaloide.

Nachdem Sertürner die weltbewegende Entdeckung gemacht hatte, dass aus dem Opium sich ein kristallinischer Stoff, das Morphin, als aktives Prinzip gewinnen lasse, zeigte Pelletier(1) im Jahre 1817, dass auch die medizinische Eigenschaften der Wurzel der *Cephaëlis Ipecacuanha* einem aktiven Prinzipe derselben zukommen. Er benannte diese Substanz « Emetin » (matière vomitive) der Ipecacuanha (von ἐμέω, erbrechen). Eine Vorschrift zur Darstellung desselben auf Pelletiers Angaben fussend, wurde bereits im Jahre darauf (1818) in die französische Pharmakopöe aufgenommen. Natürlich war dieses Emetin nicht viel anders als ein gereinigtes alkoholisches Extrakt. Später arbeitete Pelletier zusammen mit Magendie weiter an der Reinigung dieses Präparates. Dumas analysierte dieses gereinigte Präparat und schrieb ihm auf Grund dieser Analyse die Formel $C_{15}H_{24}NO_4$ zu. Die Base wurde von ihm beschrieben als gelblich weisses Pulver, dessen Färbung am Licht zunimmt, nicht zerfliessend, wenig löslich in kaltem Wasser, gut in Alkohol, unlöslich in Aether, Schmelzpunkt bei 50°, Reaktion deutlich alkalisch, nicht kristallisierbar, auch nicht in Form seiner Salze, oder wenigstens nur

(1) Die Citate befinden sich am Ende der Arbeit, alphabetisch geordnet.

undeutlich. Weitere Methoden der Darstellung von Emetin wurden ausgearbeitet von CALLOUD, MERCK, REICH und LEPRAT. Die nächste Elementaranalyse stammt von REICH (1863) und führt zur Formel $C_{20}H_{30}N_2O_5$. Sie bezieht sich auf ein Emetin der brasilianischen Ipecacuanha. In Frankreich war damals lediglich die brasilianische Ipecacuanha üblich, welche den Handelsnamen *Rio-Ipecacuanha* führte und aus der Provinz Mato Grosso stammte. Der Codex medic. Frankreichs von 1758 zählt drei Sorten der offizinellen Droge auf : *Ipecacuanha fusca, cinerea* und *candidior*. Die braune soll nach PELLETIER's Angabe von Psychotria emetica stammen. Ausfürliche Angaben hierüber existieren von GUIBOURT.

Die allmählich schwierigere Beschaffung und der höhere Preis der Droge führt nach und nach zur Einführung noch einer andern, aber ebenfalls südamerikanischen, aus Neu-Granada stammenden Sorte, welche *Carthagena-Ipecacuanha* genannt wurde. Nach GUIBOURT stammt sie von einer anderen, aber botanisch noch unbestimmten Spezies von Cephaëlis. 1869 richtete LEFORT seine Aufmerksamkeit auf diese Droge, die nach seiner Meinung ebenso brauchbar war wie die brasilianische. Er stellte auch bereits eine vergleichende Bestimmung des wirksamen Prinzips beider an. Diese bestand darin, dass er den alkoholischen Auszug, nach Verdunstung des Alkohols und Verdünnung mit Wasser, mit Gerbsäure fällte. Auf Grund dieser Bestimmungsmethode fand er, dass die Ipecacuanha von Neu Granada etwas weniger Alkaloid gab als die brasilianische, nämlich nur 1,34 % statt 1,44 %. In einer zweiten Arbeit setzt er seine Untersuchung fort, indem er das alkoholische Extrakt der Rinde nach Verdunstung des Alkohols mit Aetzkali und Chloroform behandelt. Dabei ging eine Base neben einer harzigen Masse in das Chloroform über. Diese beiden Stoffe wurden getrennt durch Behandeln mit sehr verdünnter Säure, die dem Chloroform die Base entzog. Setzte er jetzt der wässrigen Lösung des sauren Alkaloidsalzes grade genug Ammoniak zu, so fiel die Base aus; nach dem Trocknen wurde sie mit Aether gewaschen und dadurch vom Harz befreit. Die auf diese Weise gewonnene Substanz war gelblich und von bitterem Geschmack, schmolz bei 70°, war wenig in Wasser löslich, leicht in Alkohol und Chloroform, aber noch sehr wenig in Aether, nicht kristallisierbar. Die alkalische Lösung (in Aetzkali) absorbierte an der Luft begierig Sauerstoff; in Ammoniak war die Base weniger leicht löslich. Beim Zusetzen von Kalk oder Magnesia färbte sie sich an der Luft rasch gelb. Jodkalium und Jodtinktur gaben in den Lösungen dieses Emetins Niederschläge, die in Wasser nur wenig löslich waren, Quecksilberchlorid und Quecksilberjodidjodkalium gaben weissen Niederschlag, welcher in

Wasser unlöslich, aber löslich in Alkohol war. Der Platinchloridniederschlag war umgekehrt in Wasser löslich, aber nur sehr wenig löslich in Alkohol. Auch basisches Bleiacetat schlug die Base nieder. LEFORT schreibt ihr die Formel $C_{30}H_{44}N_2O_8$ zu.

GLÉNARD setzte die Untersuchung fort. Er behandelte die Droge mit Kalk und heissem Aether und erhielt eine farblose Substanz in ziemlich grosser Menge. Bei vorsichtiger Verdunstung erhielt er seine Base auch in Kristallen. Die Analyse der Kristalle führte zu der Formel $C_{15}H_{22}NO_2$. Zu dieser Formel stimmte auch die Analyse des salzsauren Salzes der Base, denn diese ergab die Zahlen $C_{15}H_{22}NO_2.HCl$.

Weiter folgte eine Arbeit von LEFORT und WURTZ. Diese Autoren mischten eine wässrige Lösung des alkoholischen Ipecacuanha-Extraktes mit einer gesättigten Lösung von Kalisalpeter und erzielten dadurch einen Niederschlag. Derselbe wurde gewaschen, in heissem Alkohol gelöst, mit Kalk gemischt und nach Verdunstung des Alkohols der Rückstand mit Aether extrahiert. So wurde eine sehr reine Base erhalten, deren Analyse nach drei übereinstimmenden Verbrennungsversuchen die Formel $C_{28}H_{40}N_2O_5$ lieferte. Das salpetersaure Salz ergab die Formel $C_{28}H_{40}N_2O_5,2NO_3H$.

Sehr eingehend beschäftigt sich mit der Untersuchung der ältere PODWYSSOTZKI.

Es kam ihm darauf an, sämtliche Gerbsäuren, sowie die beigemengten Farbstoffe der Ipecacuanha aus dem Emetin zu entfernen. Er führte die Gerbsäuren durch Behandlung mit Eisenchlorid in Verbindungen über, welche in Aether und Petroläther vollkommen unlöslich sind. Er bediente sich zur Gewinnung des reinen Emetins der folgenden Methode :

Er extrahiert das Ipecacuanhapulver mit Aether, um aus demselben das flüssige Oel und einen dicklichen, fetten oder wachsartigen Stoff und alle in Aether löslichen Farbstoffe zu entfernen und zwar solange, bis eine Probe des Auszuges beim Verdampfen auf einem Uhrglase weder einen Fettfleck noch einen gefärbten Fleck hinterlässt. Hierbei entdeckt er einen eigentümlichen Farbstoff, der mit Alkalien, namentlich Barythydrat, eine schöne purpurrote Verbindung bildet; er nennt diesen Farbstoff *Erythrocephaëlin* und behauptet, dass diejenigen Wurzeln, welche diesen Farbstoff enthalten, die emetinreichsten seien. Nach Entfernung des Restes des Aethers aus dem Ipecacuanhapulver durch Verdunsten zieht er das Pulver bei mässiger Wärme mit 85° Weingeist aus, ohne Säurezusatz. Aus dem weingeistigen Auszuge, der noch durch die in Aether unlöslichen Farbstoffe der Ipecacuanha gefärbt ist und eine bedeutende Quantität Gerbsäure

enthält, die durch Eisenoxydsalze grün gefärbt werden, entfernt man den Weingeist, indem man den Auszug durch Verdampfen oder Destillation zur Sirupkonsistenz eindickt, so dass fast nichts vom Weingeiste nachbleibt. Zu dem erkalteten weingeistigen Auszuge setzt er in einer geringen Menge Wasser gelöstes Eisenchlorid im Verhältnis von 10—13 % des Gewichtes der gebrauchten Ipecacuanha. Zu dem mit Eisenchlorid behandelten Auszuge wird kohlensaures Natron in Pulverform oder konzentrierter Lösung unter Umrühren und indem man beachtet, dass der Auszug so viel wie möglich dicklich bleibt, so lange zugesetzt, bis das Gemisch eine stark alkalische Reaction und eine Chokoladenfarbe zeigt. Die auf die angegebene Art mit Natron behandelte Mischung wird nach Zusatz einer mässigen Quantität Petroläthers in einen Kolben, dieser in ein Wasserbad gebracht, während der Aether kocht, häufig durchgeschüttelt und von Zeit zu Zeit etwas von dem heissen Petroläther genommen, zur Prüfung auf einem Uhrglase. *Das Emetin löst sich in heissem Petroläther*, und wenn man den Aether auf dem Uhrglase rasch dadurch zur Verdunstung bringt, dass man durch eine Glasröhe einen dünnen Strahl atmosphärischer Luft durch die Lösung bläst, so fällt das Emetin als weisses Pulver nieder. Der heisse mit Emetin gesättigte Petroläther wird filtriert und der Rückstand mit neuem Petroläther übergossen. Dieses Verfahren wird fortgesetzt, bis der zur Probe auf dem Uhrglase verdunstete Aether keinen Bodensatz zurücklässt. Aus den abgegossenen Auszügen fällt das Emetin bei genügender Konzentration an einem kalten Orte nach 12 Stunden zum grössten Teil von selbst als weisser Niederschlag aus. Wenn die Lösung wenig konzentriert ist, so muss man längere Zeit Luft hindurchblasen, worauf das Emetin sich in Form weisser Flocken abscheidet. Beim langsamen Verdunsten oder Eindampfen auf dem Wasserbade wird niemals ein ganz weisses Emetin erhalten. *Auch in Benzin erwies sich das Emetin als löslich.*

Da sich endlich das reine *Emetin auch in kaltem Schwefeläther leicht löste*, so schlägt PODWYSSOTZKI auch eine Modifikation dahin vor, dass man das mit etwas Salzsäure zu einem dicken Brei angerührte Ipecacuanhapulver zuerst mit der hinreichenden Menge Eisenchlorid, dann mit Natriumcarbonat versetzt und nach längerem Stehen das breiige Gemisch wiederholt mit erneuten Mengen Schwefeläther extrahiert. Die gesammelten ätherischen Auszüge schüttelt man mit kleinen Mengen essig-, schwefel- oder salzsauren Wassers, wobei das Alkaloid in wässrige Lösung übergeht. Die gesammelten sauren Lösungen werden dann mit einem Ueberschuss von Soda versetzt, mit Petroläther ausgekocht und das Alkaloid dann, wie

oben angegeben, isoliert. Das ausgefallene Emetin wird rasch auf einem Filter gesammelt und dann an einem dunklen Orte über Schwefelsäure getrocknet. Aus 400 gr. der besten Sorten der Ipecacuanha erhält man auf diese Art 3—4 gr. (3/4—1 %) eines reinen, schneeweissen Emetins; aus den schlechtesten Sorten aber nur 1—2 gr. Das nach dieser Methode erhaltene Emetin hat folgende Eigenschaften :

1. Dasselbe löst sich in reinem Zustande *leicht in kaltem Aether,* was man früher nicht zugab, ebenso leicht in *Chloroform, Essigäther, Methyl- Amyl-, Aethylalkohol, Schwefelkohlenstoff,* in *Spiritus* von jeder Stärke, in *Terpentinöl,* in anderen *ätherischen Oelen,* und in bedeutender Menge in *fetten Oelen,* wie z. B. in Olivenöl, endlich auch in *Oleïnsäure.* Es ist *schwer löslich in kaltem Petroläther* und *Benzin, leicht, wenn man dieselben erwärmt,* wobei aus konzentrierten Lösungen beim Erkalten ein Teil des Emetins sich wieder ausscheidet. Noch schwerer löst sich die freie Base in kaltem Wasser, und zwar nach langer Dauer 1 : 1000. Aus Aether, Petroläther, fetten Oelen und ähnlichen nicht oder fast nicht in Wasser löslichen Flüssigkeiten kann es durch Säuren ausgeschieden werden.

2. Sein Geschmack ist sehr bitter und etwas herb. Durch Sonnenlicht wird es gelb gefärbt, besonders an freier Luft, grössere Stücke nur an der Oberfläche. Sein Schmelzpunkt liegt bei 62—65°. Im Wasser fliesst es bei dieser Temperatur zu Klümpchen zusammen, die in Farbe und Aussehen dem arabischen Gummi gleichen und sich nach dem Erkalten zu Pulver zerdrücken lassen, welches sich sandartig anfühlt.

Lässt man eine möglichst konzentrierte Lösung des Alkaloids in Petroläther, Schwefeläther oder Benzin auf einem Papierfilter möglichst langsam verdunsten, so blühen an den Rändern des Filters äusserst zarte schneeweisse Krusten aus, die aus feinen, sehr zarten Kristallnadeln bestehen.

3. Das Emetin reagiert stark alkalisch, wird durch Säuren neutralisiert, mit welchen es Salze bildet. Diese Salze kristallisieren nicht in regelmässigen Formen und können nur beim Verdampfen in luftleerem Raume in Form glänzender, fast farbloser Lamellen erhalten werden; an der Luft nur in Form eines trockenen, gelbgefärbten Lacks.

Die Salze lösen sich leicht in Wasser, Weingeist und fetten Oelen, sind unlöslich in Schwefel- und Petroläther, Benzin u. dgl. Alle Salze des Emetins färben sich wie die freie Base am Licht allmählich gelb, nur seine Verbindung mit Gerbsäure verändert sich dem Lichte ausgesetzt nicht im geringsten in ihrer Farbe. Wenn man durch die farblose Lösung des Emetins in Schwefeläther, nachdem man derselben Wasser zugesetzt hat, Kohlensäure durchströmen lässt, wird die untere Wasserschicht allmählich

gelb; auf diese Art kann man das Emetin als kohlensaures Salz vollständig aus dem Aether in Wasser überführen. Aus den wässrigen Lösungen wird das Emetin durch alle Salze der fixen Alkalien oder Erden gefällt als weisses oder gefärbtes Pulver, das zum Teil in einem Ueberschusse der zugesetzten Salze löslich ist. Die kohlensauren und Aetzalkalien fällen das Emetin als Alkaloid in Form eines mehr oder weniger weissen Pulvers.

4. Mit konzentrierter Schwefelsäure behandelt giebt Emetin, wie bereits frühere Autoren beobachteten, Oxalsäure.

5. Mit allen Alkaloidreagentien giebt Emetin auch nach längerem Stehen nicht kristallisierende Niederschläge. Mit konzentrierter Schwefelsäure begossen verändert sich reines Emetin garnicht. Eine gesättigte Lösung von phosphormolybdänsaurem Natron in konzentrierter Schwefelsäure färbt, zu einem Tropfen auf einem Porzellanschälchen mit einem Krümchen Emetin in Berührung gebracht, das Alkaloid braun; setzt man rasch einen Tropfen von konzentrierter Salzsäure zu dem Gemisch hinzu, so verändert sich die braune Farbe rasch in eine intensiv indigoblaue Farbe.

Einige Jahre später wurde die Ipecacuanha von KUNZ-KRAUSE untersucht. Er benutzte die etwas modifizierte PODWYSSOTZKI'sche Methode und erzielte eine im frischen Zustande farblose, aber sich bald gelbfärbende amorphe Base, sehr wenig löslich in kaltem Wasser, kaltem Aether und Petroläther, aber besser beim Erhitzen. Beim raschen Verdunsten der konzentrierten Aetherlösung schossen nadelförmige Kristalle an. Der Schmelzpunkt lag bei 68—74°. Verbrennungsanalysen führten zu der Formel $C_{30}H_{40}N_2O_5$. Bei keiner der angeführten Arbeiten findet sich allerdings irgend eine Angabe darüber, mit welcher Sorte der Droge die Versuche angestellt sind.

Die Möglichkeit, dass es sich *um mehrere Alkaloide handeln könne,* war schon von GLÉNARD, sowie von LEFORT und WURTZ und anderen Autoren angedeutet worden. In der That haben PAUL und COWNLEY um die Mitte des vorigen Decenniums zwei und im Anfang des vorigen Jahres noch ein drittes Alkaloid aus der Ipecacuanha dargestellt. Das erste von diesen Alkaloiden ist unkristallisierbar, bildet aber kristallisierbare Salze, die leicht löslich sind. Verfasser haben für diese Base den Namen *Emetin* beibehalten. Das zweite Alkaloid nennen sie *Cephaëlin.* Es ist kristallisierbar, weniger in Aether löslich als Emetin, aber gut löslich in Alkohol und Chloroform. Es ist viel besser löslich als Emetin in heissem Petroleumäther sowie in Lösungen kaustischer Alkalien. Das dritte Alkaloid nennen sie *Psychotrin.* Es ist nur in sehr kleinen Mengen in der Droge vorhanden. Sie gingen bei der Darstellung von der brasilianischen (Rio-)

Ipecacuanha aus, die in folgender Weise verarbeitet wurde : Extraktion mit kaltem Alkohol, Zusatz von basischem Bleiacetat zu der alkoholischen Lösung, Abfiltrieren von entstandenem Bleiniederschlag, Entfernung des überschüssigen Bleis mit verdünnter Schwefelsäure. Das Filtrat vom schwefelsauren Bleiniederschlag wird neutralisiert und der Alkohol abdestilliert. Die klare Lösung wird alsdann mit Aether geschüttelt unter Zusatz von Ammoniak. Die ätherische Lösung wird mit schwefelsaurem Wasser ausgeschüttelt und die saure Lösung verschiedentlich mit Aetznatron in Gegenwart von Aether, bis das Cephaëlin, d. h. die in kaustischem Kali lösliche Base völlig abgeschieden ist. Die in schwachem kaustischen Alkali unlösliche Base wurde sodann umgewandelt in ihr salzsaures Salz, und dieses Salz aus Wasser auskristallisiert; endlich wurde diese Base mittels Ammoniak niedergeschlagen. Bei Prüfung der neugranadischen Droge (Carthagena-Ipecacuanha) wurde das Pulver mit Kalk gemischt, mit Amylalkohol ausgezogen und erst dann die Basen in der oben beschriebenen Weise getrennt. Das dritte Alkaloid wurde durch Extraktion mit Chloroform gewonnen.

Die Eigenschaften der drei von Paul und Cownley dargestellten Ipecacuanhaalkaloide sind folgende :

I. Emetin ist eine farblose, amorphe Base, schmilzt bei 68°, reagiert auf Lackmus stark alkalisch, neutralisiert Säuren vollständig, am Licht wird es gelb, ist gut löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzin, aber nur wenig löslich in heissem Petrolaether und in Wasser. Beim Verdunsten dieser Lösungen hinterbleibt Emetin in Form eines transparenten Firnisses. Im Gegensatz zu Cephaëlin ist Emetin unlöslich in Lösungen kaustischer Alkalien. Die Formel ist $C_{15}H_{22}NO_2$ oder $C_{30}H_{44}N_2O_4$. Die Formel ist der von Glénard gefundenen sehr ähnlich. Das Platinsalz hat die Formel $(C_{15}H_{22}NO_2)_2PtCl_4.2HCl$, das salzsaure Salz $C_{15}H_{22}NO_2.HCl$ oder $C_{30}H_{44}N_2O_4.2\ HCl$. Das salzsaure Salz liefert beim Verdunsten aus wässriger Lösung seidenartige Nadeln, welche radiär-anschliessen und bei 100° ihr Kristallwasser verlieren. Dieses Salz kristallisiert leichter bei Gegenwart etwas überschüssiger Säure. Auch ein bromwasserstoffsaures Salz lässt sich darstellen und kristallisiert gut, desgleichen ein jodwasserstoffsaures Salz. Auch ein chromsaures, pikrinsaures, ferricyanwasserstoffsaures Salz, ferner ein Sulfat, Acetat, Oxalat existieren, ebenso Verbindungen der Base mit Quecksilber und Gold.

II. Cephaëlin ist zwar auch an sich farblos, wird aber am Licht leicht gelb. Es lässt sich aus einer Lösung seiner Salze durch Ammoniak niederschlagen. Ist in Aether viel weniger löslich als Emetin, ferner sehr

wenig löslich in kaltem Petroläther, besser in heissem. Beim Abkühlen dieser Lösung scheidet es sich in Flocken aus. Beim Verdunsten einer alkoholischen Cephaëlinlösung, sowie einer ätherischen oder Petrolätherlösung liefert die Base einen schwach transparenten Firnis. Aus Aether gewinnt man das Cephaëlin in Form von Bündeln sehr zarter seidenartiger Nadeln, die sich bei Anwesenheit von Wasser besser bilden. Es ist leicht in Form von Kristallen zu erhalten, wenn man ein Salz des Cephaëlin mit Aether oder Ammoniak schüttelt und dann das Cephaëlin sofort auskristallisieren lässt. Der Schmelzpunkt des durch Ammoniak niedergeschlagenen Cephaëlins liegt bei 102°, wenn es durch Aether gewonnen ist, bei 96—98°. Cephaëlin ist löslich in verdünnten kaustischen Alkalien und lässt sich dadurch von Emetin trennen. Die Analyse der wasserfreien Base liefert die Formel $C_{28}H_{40}N_2O_4$ oder $C_{14}H_{20}NO_2$. Das salzsaure Salz hat die entsprechende Formel, ebenso das Platinchloriddoppelsalz. Das salzsaure Salz kristallisiert mit 6 Mol. Wasser. $C_{28}H_{40}N_2O_4 2HCl, 6H_2O$ oder $C_{14}H_{20}NO_2 HCl, 3H_2O$. Es bildet rhombische Kristalle, falls man es aus einer Lösung, welche etwas freie Säure enthält kristallisieren lässt.

III. Psychotrin findet sich nur in sehr geringer Menge in der Rinde. Es unterscheidet sich von den beiden anderen Alkaloiden dadurch, dass es nur sehr wenig in Aether löslich ist. Wie schon erwähnt, erhält man es durch Extraktion der ammoniakalischen Lösung, aus welcher Emetin und Cephaëlin vorher mit Aether ausgeschüttelt sind, durch nochmaliges Extrahieren mit Chloroform. Es ist ein kristallinisches Alkaloid, welches sich von Aether in wohlcharakterisierten Prismen von blasscitronengelber Farbe absetzt. Es schmilzt bei 138°, wirkt auf Säuren neutralisierend und hat offenbar ein höheres Molekulargewicht als Emetin und Cephaëlin. Es lösst sich leicht in Alkohol und Chloroform. Die Lösung wird am Licht dunkler und setzt allmählich einen braunen Bodensatz ab.

Um das Molekulargewicht der drei Alkaloide zu bestimmen wurde nach der BECKMANN'schen Methode verfahren. Nach vielen nach dieser Methode angestellten Versuchen ergiebt sich als einfachster Ausdruck der analytischen Daten die empirische Formel des Emetins zu $C_{15}H_{22}NO_2$, denn diese erfordert ein Molekulargewicht von 248, wie dieses auch ungefähr gefunden wurde, falls Aether als Lösungsmittel benutzt wurde, während bei Anwendung von Alkohol sich ein weit höheres Gewicht ergab, nämlich 432—521, was zu doppeltsogrossem Gewichte passen würde. Beim Cephaëlin wurde nur ein Molekulargewicht gefunden, welches zu der doppelten Formel ($C_{28}H_{40}N_2O_4$) passt. Es ist daher noch nicht entschieden, wie gross das Molekulargewicht angenommen werden muss.

HESSE, der ebenfalls die beiden Alkaloide geprüft hat, sowie PAUL und COWNLEY haben auch Bestimmungen der Molekargrösse gemacht. Auch nach HESSE muss die Formel verdoppelt werden.

	gefunden		berechnet	
	PAUL und COWNLEY	HESSE	PAUL und COWNLEY	HESSE
Emetin			$C_{15}H_{22}NO_2$ oder $C_{30}H_{44}N_2O_4$	$C_{30}H_{42}N_2O_4$
C	72,01	71,99	72,58	72,87
H	8,86	8,12	8,87	8,50
N	5,75	—	5,64	5,66
Platin	21,63	21,67	21,52	21,56
Cephaëlin			$C_{14}H_{20}NO_2$ oder $C_{28}H_{40}N_2O_4$	$C_{28}H_{38}N_2O_4$
C	71,28	71,84	71,79	72,10
H	8,69	8,11	8,54	8,15
O	6,24	—	5,94	6,00
Platin	22,38	22,40	22,21	22,24

PAUL und COWNLEY schliessen aus dieser Tabelle, dass ihre eigenen Resultate mit denjenigen der andern Autoren sich vereinigen lassen, wenn man für Emetin die Formel $C_{30}H_{44}N_2O_4$ und für Cephaëlin $C_{28}H_{40}N_2O_4$ annimmt.

2. UEBER DIE WIRKUNG DER IPECACUANHAWURZEL UND DER IN IHR ENTHALTENEN ALKALOIDE.

Die Cephaëlis-Ipecacuanha wurde als Arzneimittel, und zwar als Emeticum schon von den Eingeborenen Brasiliens gebraucht, als dieses Land von den Portugiesen in Besitz genommen wurde. Trotzdem PISO dieses schon 1643 ausdrücklich hervorgehoben hat, wurde sie dennoch in Europa erst 1672 durch den franzözischen Arzt LE GRAS überhaupt bekannt, kam aber noch lange nicht als Arzneimittel, am allerwenigsten als Brechmittel in Gebrauch. JOHN HELVETIUS, der Grossvater des berühmten Autors dieses Namens, welcher mit einem Kaufmann in Geschäftsverbindung stand, der eine grosse Menge der Ipecacuanhawurzel nach Paris importiert hatte, wandte die Droge als Geheimmittel mit ungeheurem Erfolge bei *Dysenterie* und *anderen Darmaffektionen* an. Dadurch wurde die allgemeine Aufmerksamkeit auf dieses Mittel gelenkt, und der

glückliche Arzt und Entdecker dieser Indikation erhielt von Ludwig XIV 1000 Louis d'or und öffentliche Ehren für die Preisgabe seines Geheimnisses. Wenige Jahre später wurde die Droge auch in Deutschland bekannt und wegen ihrer unfehlbaren Wirkung bei Darmkrankheiten weit und breit gepriesen; selbst der grosse LEIBNITZ macht für sie als Antidyscrasicum Propaganda. So wurde die Ipecacuanha auch späterhin meist als Mittel gegen Darmkrankheiten, als Abführmittel, merkwürdigerweise auch gegen Ruhr, bei Enteritis und Cholera nostras teils innerlich teils per clysma eingegeben, als Brechmittel nur mit anderen Emeticis zusammen. Ferner bewährte sie sich bei Croup, katarrhalischer Pneumonie, Bronchialkatarrh, Influenza, Keuchhusten, Asthma, Lungenatelectase, sowie bei fieberhaften Erkrankungen. Im übrigen weise ich auf HARNACK sowie auf das meiner Arbeit nachgestellte Litteraturverzeichnis hin.

Die ersten Versuche über die Wirkung des Emetins auf den tierischen Organismus wurden sogleich nach der Entdeckung dieses Alkaloids an Katzen, Hunden und Menschen angestellt. Aus der Zeit stammen auch die für das Emetin in physiologischer und chemischer Beziehung grundlegenden Arbeiten von MAGENDIE und PELLETIER. Obwohl das von den Autoren dargestellte Präparat noch nicht den Anspruch auf Reinheit machen konnte, so ergaben doch die damit unternommenen Versuche, dass *die emetische Wirkung der Ipecacuanha unzweifelhaft der in ihr enthaltenen alkaloidischen Substanz zuzuschreiben ist,* ferner, dass das Alkaloid der Ipecacuanha neben der brechenerregenden noch eine eigentümliche *auf den ganzen Magen-* und *Darmkanal gerichtete reizende Wirkung* besitzt, die sowohl nach Applikation per os, als auch nach Injektion ins subkutane Zellgewebe und die Venen auftritt und in der Schleimhaut des Verdauungstraktus verschiedene Grade von Entzündung hervorruft. Auch die *Lungen* sollen bei den damals durch Emetin getöteten Tieren im Zustande der Entzündung vorgefunden worden sein.

Im wesentlichen hiermit übereinstimmende Angaben machte auf Grund eigener Beobachtungen an Kaninchen SCHROFF, nur stellt er eine Wirkung auf den Respirationstractatus in Abrede. SCHUCHARDT giebt das Entstehen einer intensiveren Rötung der Bronchialschleimhaut zu. Auch die Versuche von PÉCHOLIER dienten hauptsächlich zur Bestätigung der schon bestehenden Angaben. Seine Ergebnisse sind folgende : 1) *Deprimierende* (« kontrastimulierende ») *Wirkung des Alkaloids auf das centrale Nervensystem,* welche übrigens auch den früheren Autoren nicht entgangen war. 2) Abnahme der Frequenz des Herzschlages und der Respiration. 3) Abnahme der Temperatur in der Mundhöhle und ihm Ohr bei gleich-

zeitiger geringer Steigerung im Rektum infolge Hyperämie. 4) Konstante *Brechbewegungen* begleitet von *Hyperämie des Magens und der oberen Hälfte des Darmes.* 5) Herabsetzung der Erregbarkeit der Muskeln und der motorischen Nerven (« Diminution de la motricité nerveuse et de la contractilité musculaire »). Nachdem bereits vollkommene Reflexlähmung eingetreten war, gaben die Muskeln zwar noch Zuckungen, aber nur schwache.

Dyce Duckworth beobachtet 1869—1874 bei seinen zahlreichen Versuchen neben Veränderung der Magen- und Darmschleimhaut mehrmals auch unzweideutige Affektionen der Bronchien und Lungen, bestehend in starker Hyperämie, Oedem und Verdichtung des Lungengewebes. Er konstatierte ferner, dass grössere Dosen Emetin subkutan oder intravenös injiziert durch *Herzparalyse* töten und der *Blutdruck, durch kleine Dosen wenig alteriert,* erst kurz vor dem Tode rasch absinkt. Bei einer Katze, deren Vagi vorher durchschnitten worden waren, sah Verf. nach Emetininjection kein Erbrechen eintreten. Damit war bewiesen, dass der Angriffspunkt nicht das Brechcentrum sondern der Magen ist (Reizung der Vagusenden).

Ueber ganz analoge experimentelle Ergebnisse berichten die Abhandlungen über die Wirkung des Emetins von d'Ornellas, Chouppe und Polichronie. d'Ornellas weicht nur insofern von Duckworth und Polichronie ab, als er *auch nach beiderseitiger Vagusdurschneidung durch Emetin Erbrechen, aber erst später und wenig intensiv eintreten* sah. Diese Autoren nehmen alle ebenfalls an, dass die brechenerregende Wirkung des Emetins auf dem Wege der lokalen Reizung der Magenschleimhaut, *und zwar bei Einspritzung ins Blut oder unter die Haut durch das im Magen abgesonderte Emetin* reflektorisch zustandekomme. Einige behaupten das Emetin nach subkutaner oder intravenöser Injektion durch Reagentien thatsächlich in den Magenkontentis nachgewiesen, andere (d'Ornellas) seine Anwesenheit im Mageninhalt wenigstens dadurch konstatiert zu haben, dass derselbe, Tauben beigebracht bei diesen Erbrechen hervorrief. Ferner führen sie mit Recht als Stütze ihrer Anschauung Versuche an, wo vagotomierte Tiere wohl nach Injektion des zentral wirkenden Apomorphins, nicht aber nach Emetininjektionen erbrachen.

Einige Jahre später hat Foulkrod die Wirkung der Ipecacuanha nochmals eingehend, und zwar an Kaninchen, die bekanntlich nicht erbrechen können und bei denen daher die Ausscheidung im Magen bequemer studiert werden kann, und an Fröschen, untersucht und über seine Experimente folgendes Resumé veröffentlicht :

1. Nach lokaler Application verursacht Emetin allmählich Verlust des Funktionsvermögens der Nerven und gestreiften Muskeln, und nach

längerer Einwirkung ist keine Rückkehr in den normalen Zustand möglich. Nach direkter Einwirkung auf das Hirn und Rückenmark war keine Wirkung bemerkbar.

2. Es verursacht nach Injektionen ins Blut Verminderung des arteriellen Drucks durch Herzparalyse und

3. anfangs Beschleunigung, dann Verlangsamung der Herzbewegung, letztere aus demselben Grunde.

4. *Es paralysiert die zum Herzen gehörigen Hemmungsfasern des Vagus.*

5. Durch Wirkung auf das Gehirn bewirkt es Schlaf und Coma.

6. Durch Emetin veranlasste Konvulsionen sind spinalen Ursprunges, ebenso die Aufhebung der Reflexthätigkeit.

7. Das Erbrechen nach Emetin ist das Resultat einer örtlichen Einwirkung auf den Magen.

8. Verlangsamung der Respiration nach Emetin erfolgt auch nach Durchschneidung des Vagus.

9. Die willkürlichen Muskeln bleiben bei der gewöhnlichen Form der Emetinvergiftung intakt, während ihre Kontraktibilität durch direkte Berührung mit der Alkaloidlösung vernichtet wird.

10. Emetin wird *unverändert resorbiert und teils durch die Nieren, teils durch die Magen- und Darmschleimhaut abgesondert.*

11. Salivation bewirkt es durch lokale *reizende Einwirkung auf die Enden der sensibeln Nerven in der Mundhöhle.*

12. Nach Einführung in den Magen, ins Blut oder Unterhautzellgewebe veranlasst es *Albuminurie* und die Leber ist bei Ipecacuanhavergiftung zuckerhaltiger als normal.

13. Eine direkte Einwirkung des Emetins auf das Blut ist nicht nachzuweisen.

14. Es wirkt nicht auf die Pupillen.

Die bisherigen Angaben beziehen sich alle auf mehr oder weniger unreine Präparate. V. PODWYSSOTZKI's in Dorpat ausgeführte Versuche gewinnen hauptsächlich dadurch Wert, dass sie mit dem chemisch reinen Gemische der Alkaloide, von ihm als Emetin bezeichnet, angestellt worden sind, und zwar hat Verf. die Wirkung dieses Alkaloidgemisches an Fröschen, Katzen, Hunden und Ratten nach modernen Methoden geprüft.

Bei *Fröschen* entwickelte sich nach subkutaner Injektion von 0,005 gr. seines Emetins sehr allmählich im Laufe von 1/2—1 1/2 St. *allgemeine Paralyse ohne Reizerscheinungen* irgend welcher Art. Von Brechbewegungen wurde bei nicht stomachaler Applikation niemals auch nur die mindeste Andeutung wahrgenommen, Dosen von 0,010 gr. pro Frosch und darüber sind tödlich; nach kleineren Dosen können sich kräftige Frösche

innerhalb 2 · St. erholen. Im Beginn der Wirkung beobachtet man Abnahme der willkürlichen Bewegung. Das Tier bleibt regungslos sitzen, reagiert aber auf Berührung oder sonstige mechanische oder chemische Reize. Schiesslich hört die willkürliche Bewegung auf, das Tier verträgt Rückenlage und zieht die abgezogenen hinteren Extremitäten nicht mehr zurück, und man erhält Reflexbewegungen nur noch durch Betupfen der Haut mit Säuren oder durch sehr intensive mechanische oder elektrische Reize. Nach 1 bis 1 1/2 St. zieht der Frosch jedoch die nach Türcks Methode in verdünnte Schwefelsäure untergetauchten hinteren Extremitäten nicht mehr heraus.

Sämtliche Erscheinungen treten an Reflexfröschen ebenso prompt auf wie an normalen, wodurch bewiesen ist, dass *das Gift das Rückenmark lähmt.*

Was den Einfluss des Emetins auf die Erregbarkeit der *motorischen Nerven* und *quergestreiften Muskeln* betrifft, so hat Podwyssotzki in diesem Punkte keine Giftwirkung finden können und hat somit von den früheren Autoren abweichende Ergebnisse erzielt.

Die Angabe einer « diminution de la contractilité musculaire » von Pécholier ist bereits oben erwähnt worden; Weyland nennt das Emetin unter denjenigen Substanzen, welche jene eigentümliche *Verlängerung der Zuckungskurve* des Froschmuskels bewirken. Die Muskelirritabilität fand er gleichfalls herabgesetzt. Auch Harnack, welcher durch zahlreiche Versuche mit organischen Giften zu dem Schlusse gelangt, « dass das Gesetz, dass alle Substanzen, denen eine spezifische emetische Wirkung zukommt, zugleich in naher Beziehung zum quergestreiften Muskel stehen, indem sie die Erregbarkeit desselben vernichten, als hinlänglich gestützt erscheinen dürfe », giebt an, bei einigen mit Emetin angestellten Versuchen gleichfalls Herabsetzung der Muskelerregbarkeit konstatiert zu haben. Darauf hin hat Podwyssotzki Myogramme von Emetinmuskeln in verschiedenen Stadien der Giftwirkung hergestellt; da diese jedoch durchaus nicht von dem normalen Zuckungsverlauf abwichen, stellt er mit aller Entscheidenheit *die muskellähmende Wirkung des Emetins in Abrede.* Hierdurch schien der von Harnack aufgestellte Satz, dass alle Brechmittel Muskelgifte seien, erschüttert zu sein. Bald darauf stellte jedoch R. Kobert speziell in dieser Richtung eine Reihe von Versuchen an, bei denen teils ein von Podwyssotzki selbst dargestelltes, teils ein von Merck bezogenes Emetin in salzsaurer Lösung verwendet wurde. Diese Versuche ergaben, dass *Emetin in grosser Dose selbst bei subkutaner Einführung die Kronecker-Tiegelsche Muskelermüdungskurve doch schädigt, und zwar in der Weise des Bleies,* während kleinere Dosen eine Muskelwirkung allerdings überhaupt nicht besitzen. Damit hat Kobert den Streit über die Muskelwirkung des Emetins dahin entschieden, dass meist eine Muskelveränderung in praxi nicht wahrgenommen wird, dass sie in Wirklichkeit aber bei grossen Dosen doch existiert und durch geeignete Versuchsanordnung sicher nachgewiesen werden kann.

Das *Froschherz wird vom Emetin nach* PODWYSSOTZKI *gelähmt.* Schon kurze Zeit nach Injektion von 0,005—0,01 gr. bemerkt man am blossgelegten Froschherzen Unregelmässigkeiten im Kontraktionsmodus. Die Ventrikelkontraktionen werden mehr peristaltisch. Dazu gesellen sich alsbald Irregularitäten der Schlagfolge. Schliesslich bleibt das ganze Herz in einem exquisiten paralytischen diatolischen Stillstand stehen, der weder durch mechanische Reize noch durch Atropin gehoben werden kann.

Ist sonach das Emetin wohl entschieden zu den Herzgiften zu zählen, so lässt es PODWYSSOTZKI unentschieden, ob die Herzlähmung durch die Einwirkung des Giftes auf die Herzganglien oder auf den Herzmuskel zustandekommt, ein Streit, der bekanntlich überhaupt nicht entschieden werden kann. Gelbgewordene Emetinpräparate wirken qualitativ wie weisse, quantitativ jedoch etwas schwächer.

Die an *Katzen, Hunden* und *Ratten* von PODWYSSOTZKI angestellten Versuche haben im wesentlichen die von früheren Autoren gemachten Angaben bestätigt. Folgende Punkte hebt Verf. besonders hervor. *Die charakteristischen Wirkungen des Emetins auf den Magen und Darmkanal treten nach Applikation per os und nach subkutaner Injection in gleicher Intensität auf.* Dass nach der Applikation per os sehr häufig die Darmaffektion ausbleibt, ist darin begründet, dass das Gift durch den Brechakt zum grössten Teil wieder aus dem Magen entfernt wird. Die brechenerregende Wirkung des Emetins ist auch bei brechfähigen Tieren keine absolut konstante. Man begegnet Tieren, besonders Katzen, bei welchen weder kleine noch relativ grosse Dosen Erbrechen bewirken; besonders ist dieses nach intravenöser Injektion der Fall. Das Erbrechen tritt nach Applikation per os nicht schneller ein als nach subkutaner Injektion. Der Brechakt tritt je nach Grösse der Dose entweder nur einmal oder mehrmals in längeren Zwischenräumen ein. Bei einzelnen Tieren treten bereits *im ersten Stadium der Wirkung breiige Stuhlentleerungen ein.* Subkutane Injektion von sehr grossen Dosen (0,1 gr.) führt bei Katzen im Verlauf von 15—20 Min. zum Tode, ohne dass vorher Erbrechen eintritt. Das Tier wird rasch schwach, fällt auf die Seite und verendet unter sehr schwachen Zuckungen infolge von Herzlähmung. Unter denselben Erscheinungen, nur noch viel rapider, sterben Katzen, welchen 0,02—0 05 gr. Emetin in eine Vene injiziert werden.

Was den *Sektionsbefund* anlangt, ist Darm und Lunge zu besprechen. *Charakteristische entzündliche Darmerscheinungen* hat PODWYSSOTZKI niemals vor Ablauf von 18 bis 24 Stunden beobachtet. Die *Mucosa des Dünndarms*, weniger die des Dickdarms, findet sich bald nur leicht fleckig injiciert und katarrhalisch geschwellt, bald in ihrer ganzen Ausdehnung *dunkelscharlachrot* gefärbt und mit einem locker haftenden schleimigeitrigen Sekret behaftet. Die mikroskopische Untersuchung wies *in dem Darminhalt grosse Mengen abgestossener Epithelien und Eiterkörperchen* nach. Nicht ganz so positiv sind die Angaben unsers Autors über *Lungenaffektionen.* PODWYSSOTZKI hat zwar solche mehrmals bei vorher scheinbar gesunden Tieren als « höchstwahrscheinliche » Folge der Emetinvergiftung beobachtet, namentlich bei einem Hunde, welchem schon während der letzten Stunden des Lebens eine blutig-schaumige, dünne Flüssigkeit aus dem Munde ausgeflossen war; jedoch *giebt er zu, dass diese Lungenaffektionen nicht zu den konstanten Wirkungen seines Emetins gehören.*

Was die *Ausscheidung* des Giftes aus dem Organismus anlangt, *spricht sich* PODWYSSOTZKI *gegen die Hypothese der Elimination des Emetins durch die Magen- und Darmschleimhaut aus,* da er bei seinen zahlreichen Versuchen *merkwürdiger Weise niemals im Erbrochenen und Darminhalt, nicht einmal im Harn,* Emetin hat nachweisen können. Er

bringt — was mir sehr gekünstelt erscheint — die Darmerscheinungen in Zusammenhang mit der allgemeinen Wirkung des Emetins auf das Nervensystem und die Zirkulation; ebenso führt er die Lungenaffektionen auf vasomotorische Störungen zurück, die bei der Eliminationshypothese rätselhaft bleiben müssten.

Eine indirekte *Wirkung auf die Lunge* wird der Ipecacuanha allerdings bei uns auch in gegenwärtiger Zeit von allen Praktikern zugeschrieben, nämlich eine expektorierende; jedoch dürfte diese mit der von Podwyssotzki beschriebenen durchaus nicht identisch sein. In Frankreich steht man noch anders: nach dem Vorgange von Dreyfus-Brisac *wendet man die Frage zur Behandlung der Pneumonie an.* So teilt z. B. Perreau die Resultate einer Reihe von Untersuchungen mit, die er nach der Methode von Dreyfus-Brisac ausgeführt hat. Dieselbe läuft darauf hinaus, die Lunge zu entlasten (décongestionner), « wodurch das Gewebe befähigt werde, der mikrobischen Infektion entgegenzuwirken; » sie besteht darin, dass man kleine Dosen verabfolgt, die hinreichend sind, Nausea hervorzurufen ohne ernste Störung des Digestionstraktus. 1 gr. Ipecacuanhapulver wird mit 120 gr Mucilago Gummi arabici gemischt, und davon erhält der Patient stündlich einen Esslöffel etwa achtmal hinter einander, worauf Verminderung der Dyspnöe und des Schmerzes, sowie Zunahme und Erleichterung der Expektoration eintritt; die Sputa werden weniger blutig gefärbt, die Temperatur sinkt. Perreau berichtet über 41 Fälle, in welchen diese Methode mit gutem Erfolge angewendet wurde, besonders wenn die Krankheit von Anfang an nach dieser Methode behandelt wurde. Als Kontraindikationen werden angegeben bemerkenswerte Defekte im Digestionstraktus sowie ausgesprochene Herzfehler. Verfasser lässt seiner Arbeit ein Litteratur-Verzeichnis (von 49 Werken) folgen, doch ist dasselbe leider so ungenau angefertigt, dass es unmöglich ist sich danach zu orientieren beziehungsweise es für mein Verzeichnis zu verwerten. Von den beiden Alkaloiden der Ipecacuanhawurzel würde sich für diese Behandlungsmethode das Emetin besser eignen als das Cephaëlin.

Noch sei auf die Aehnlichkeit zwischen der Wirkung des Emetins und Antimons sowie Arsens hingewiesen. Harnack findet die Uebereinstimmung so auffallend, « dass man das *Antimon geradezu als metallisches Emetin bezeichnen könne und umgekehrt* ». Die Wirkung des Emetins stimmt bei der Aehnlichkeit zwischen Antimon und Arsen natürlich auch vielfach mit der des Arsens überein. So verhält sich nach H. Meyer und Fr. Williams das Emetin z. B. darin dem Antimon und Arsen analog, dass bei seiner Wirkung die Zusammensetzung der *Blutgase* wesentlich verändert wird, indem *die Menge der Kohlensäure im Blute bedeutend abnimmt*

bei ziemlich gleichbleibenden Sauerstoffgehalt. Nach H. MEYER handelt es sich dabei wahrscheinlich um die Oxydationshemmung, indem infolge einer deletären Einwirkung auf die Zellen der Stoffwechsel in letzteren derart verändert wird, dass Sauerstoffwechselprodukte der weiteren Zersetzung entzogen werden und alkalientziehend auf das Blut einwirken, was immer zu einer Verminderung der Blutkohlensäure führt.

Nachdem von PAUL und COWNLEY das sogen. Emetin als ein Gemisch zweier Alkaloide erkannt und das zweite Alkaloid der Ipecacuanha als *Cephaëlin* bezeichnet worden war, hat D^r^ R. B. WILD, Docent der Pharmakologie in Manchester, die beiden reinen Alkaloide einer vergleichenden Prüfung an Tieren unterzogen. Beide Alkaloide wurden in Form ihrer salzsauren Salze benutzt. Dabei stellte es sich heraus, dass *beide Alkaloide im wesentlichen qualitativ die gleiche Wirkung haben.* Es fand sich das Cephaëlin wie das Emetin emetisch wirkend; aber *die emetische Dose des cephaëlinfreien Emetins war doppelt so gross wie die des Cephaëlins.* Andererseits war *die Nausea, welche durch das Cephaëlin hervorgerufen wurde, doppelt so gross wie die des reinen Emetins.* Zu therapeutischer Anwendung scheint das Cephaëlin in Dosen von 5 bis 10 mgr. als Emeticum für Menschen verwendbar; bei akutem Katarrh, wo man nicht grade brechen lassen will, scheint Emetin in kleinen Dosen von bedeutendem Werte zu sein, während es als Emeticum Dosen von 10—20 mgr. nötig machen würde. *Emetin ist daher ein gutes Expectorans, während Cephaëlin als Brechmittel den Vorzug verdient.*

Ueber die Wirkung des dritten Alkaloids der Ipecacuanha, des *Psychotrins*, welches ja soeben erst entdeckt worden ist, existieren meines Wissens noch keine pharmakologischen Angaben.

II. Eigene Untersuchungen über die Reaktionen der Ipecacuanha-Alkaloide.

Da mir bei Beginn meiner Untersuchungen, welche schon fast 2 Jahre zurück liegen, die Existenz des Psychotrins, des dritten Alkaloides der Ipecacuanhawurzel noch nicht bekannt war, so bezieht sich meine Arbeit vornehmlich auf das Emetin und Cephaëlin, und zwar kam es mir dabei weniger darauf an, etwas Neues zu entdecken, als vielmehr die Eigenschaften und die Wirkung der beiden Alkaloide neben einander zu prüfen und mit einander zu vergleichen. Erst nach Beendigung meiner Versuche ist mir das Psychotrin zugänglich geworden, ich habe es daher sehr wenig berücksichtigen können.

Die Versuche sind, wo nicht ausdrücklich anders erwähnt, sämtlich mit den salzsauren Salzen ausgeführt, die mir von den Firmen

J. D. RIEDEL—Berlin und E. MERCK—Darmstadt in liebenswürdiger Weise gratis zur Verfügung gestellt worden sind. Das Psychotrin stammt nur von der erstgenannten Firma.

Der Kürze halber habe ich die verschiedenen Reaktionen in nachfolgender Tabelle zusammengestellt. (S. 26.)

Die Löslichkeit anlangend sei bemerkt, dass das salzsaure Psychotrin, welches ich in die Tabelle nicht mehr habe aufnehmen können, einen in Wasser unvergleichlich schwerer löslichen Anteil enthielt als die beiden anderen Alkaloide; vielleicht war dies etwas freies Alkaloid. Selbst bei einem Verhältniss von 1 : 5000 setzten sich feine Körnchen am Boden des Gefässes nieder: dagegen löste sich das Präparat leicht nach Zusatz von wenigen Tropfen sehr verdünnter Salzsäure.

Unter Nr 1—14 sind hauptsächlich *Fällungsreaktionen* aufgeführt. Sie sind mit wässerigen Lösungen von verschiedener Konzentration ausgeführt. Von besonderem Interesse dürften die unter Nr 15—16 angeführten Reaktionen des Cephaëlins sein. Es sind *Farbenreaktionen*, zu welchen die Salze nicht in Substanz verwendet wurden, während dies bei den darauffolgenden der Fall war. Betreffs der *Trennung von Cephaëlin und Emetin* muss ich auf Grund meiner Versuche mich dahin aussprechen, dass die Vorschriften von PAUL und COWNLY dazu wenigstens für einen nicht sehr geschickten Arbeiter nicht recht geeignet sind. Ich gebe daher LASSAR-COHN recht, wenn er sagt, das erst die Entdeckung von WHIFFEN hier einen bequemen Weg eröffnete. WHIFFEN zeigte nämlich, dass das bromwasserstoffsaure Salz des Emetins sehr gut kristallisiert. Entfernt man diese Kristalle aus der Mutterlauge, so gelingt es mit grosser Schwierigkeit nochmals Kristalle zu bekommen. Diese sind dann bromwasserstoffsaures Cephaëlin, während das bromwasserstoffsaure Psychotrin überhaupt nicht kristallisiert. Beide für den praktischen Gebrauch der Aerzte in Betracht kommende Alkaloide, Cephaëlin und Emetin, sind leicht zersetzlich, und *muss es daher als sehr unrationnell erscheinen, sie in Form eines Infuses anzuwenden. Spirituöse Auszüge der Droge sind ohne Frage rationneller, namentlich da sie auch billiger sind.*

Wie aus nachfolgender Tabelle ersichtlich, lassen sich die beiden Alkaloide durch die unter Nr 15 und 16 angegebenen Reaktionen sehr gut unterscheiden. Ich benutzte dieselben, um meine Trennungen auf ihre Vollständigkeit zu prüfen. Aus wässeriger alkalischer Lösung liessen sich beide Alkaloide sowohl mit Aether als auch mit Chloroform ausschütteln. Die Ausschüttelung mit Petroläther zum Zwecke der Scheidung beider Alkaloide gelang mir bei wässriger Lösung nicht, selbst nicht mit erhitztem Petroläther. Wurden dagegen die beiden Alkaloidsalze in Substanz mit einander gemischt und nach Zusatz eines Tropfens Ammoniak in heissem Petroläther gelöst und dann die Lösung filtriert, so gab nach Verdunstung des Petroläthers die angesäuerte wässerige Lösung des Rückstandes die unter 15 und 16 angegebene Cephaëlinreaktion ganz deutlich, der durch den Petroläther nicht gelöste Teil dagegen zeigte in gleicher Weise behandelt diese Reaktion durchaus nicht, oder liess sie wenigstens sehr zweifelhaft erscheinen.

TABELLE DER REACTIONEN.

REAGENS	EMETIN	CEPHAËLIN
1. Phosphorwolframsäure	milchweisser Niederschlag, amorph, bei 1 : 5000 noch wahrnehmbar.	weisser Niederschlag, amorph, bei 1 : 5000 eben noch nachweisbar.
2. Phosphormolybdänsäure	weisser Niederschlag, amorph, bei 1 : 5000 nicht mehr deutlich.	gelblichweisser Niederschlag, amorph, bei 1 : 5000 nicht deutlich.
3. Dragendorffs Reagens	orangefarbener Niederschlag, amorph, nach Erwärmen *zinnoberrot*, bei 1 : 10,000 noch deutlich.	orangefarbener Niederschlag, amorph, nach Erwärmen *blutrot*, bei 1 : 10,000 noch sehr deutlich.
4. Ferd. Mayers Reagens	weisser Niederschlag, amorph; Trübung noch bei 1 : 10,000 deutlich.	weisser Niederschlag, amorph, bei 1 : 10,000 noch deutliche Trübung.
5. Silicowolframsäure	leicht weissliche Trübung, amorph, beim Erwärmen schwindend; bei 1 : 5000 noch deutlich.	ganz leichte weissliche Trübung, amorph, beim Erwärmen schwindend: bei 1 : 5000 noch wahrnehmbar.
6. Pikrinsäure	helgelber Niederschlag, amorph, beim Erwärmen schwindend; bei 1 : 10,000 nicht deutlich.	hellgelber Niederschlag, amorph, beim Erwärmen schwindend; bei 1 : 10,000 noch deutlich.
7. Kaliumferrocyanid	*kein* Niederschlag.	*weisslicher Niederschlag*, amorph, beim Erwärmen schwindend.
8. Kaliumferricyanid	gelber Niederschlag, nach Zusatz von Eisenchlorid grün, wird beim Erwärmen dunkeler, aber *Farbenumschlag ins Blaue erfolgt nicht*.	gelber Niederschlag, nach Zusatz von Eisenchlorid grün, *wird beim Erwärmen blaugrün*, bis 1 : 2500 noch deutlich.
9. Goldchlorid	hellbrauner dicker Niederschlag, bis 1 : 10,000 nachweisbar, löst sich beim Erwärmen.	hellbrauner dicker Niederschlag, bis 1 : 10,000 nachweisbar, löst sich beim Erwärmen.
10. Platinchlorid	gelblicher Niederschlag, bis 1 : 5000 noch nachweisbar, löst sich beim Erwärmen nicht.	gelblicher Niederschlag bei 1 : 5000 nicht mehr deutlich, löst sich beim Erwärmen nicht.

REAGENS	EMETIN	CEPHAËLIN
11. Chlorkalk	weisser Niederschlag, später citronengelb, amorph, bis 1 : 5000.	gelber Niederschlag später schmutzig-grau, bei 1 : 2000 nicht deutlich.
12. Eisenchlorid	Gelbfärbung, wird nach Erwärmen *bordeauxrot*, bis 1 : 10,000.	*grünlichgelb*, durch Erwärmen dunkeler ins *Braunrote* schimmernd, beim Kochen Trübung, bis 1 : 10,000.
13. Chromsäure	schwefelgelber Niederschlag, amorph, beim Erwärmen klar, bei 1 : 5000 nicht mehr.	okergelber Niederschlag, amorph, beim Erwärmen klar, noch bei 1 : 10,000 deutlich.
14. Kaliumpermangan.	sofortige Entfärbung unter Gelbfärbung, beim Erwärmen unverändert. Keine Fällung.	sofortige Entfärbung, darauf eine Spur Orangefärbung, beim Erwärmen keine Veränderung; keine Fällung.
15. Millons Reagens	selbst bei 2 : 100 *farblos*, beim Erwärmen nur *gelblich*.	2 : 100 schon bei gewöhnlicher Temperatur *violett*, geht beim Erwärmen durch alle Farben bis ins Dunkelbraune, auch bei 1 : 1000 sehr deutlich, bei 1 : 5000 Farbenveränderung noch nachweisbar.
16. Essigsaures Quecksilberoxyd	2 : 100 *farblos*, beim Erwärmen etwas *gelblich* und trüb.	2 : 100 farblos, beim Erwärmen *violett*, wird immer dunkeler, schliesslich ganz *dunkelgraubraun*, bei 1 : 5000 noch deutliche Reaktion.
17. Schwefelsäure (konz.)	farblose Lösung.	Lösung ganz minimal gelb.
18. Fröhdes Reagens	*grünlich-gelb*, dann *grün*, schliesslich *hellblau*.	*indigoblau*, dann *grünlich-schwarz*, schliesslich tief *dunkelgrün*.
19. Mandelins Reagens	gelbliche Lösung.	gelbliche Lösung.
20. Marquis Reagens	leicht gelblich, blasst bald ab.	gelb.
21. Erdmanns Reagens	farblose Lösung.	gelblich.
22. Selenschwefelsäure	gelblich.	bräunlich gelb.

III. Eigene Versuche über die Wirkung der Ipecacuanha-Alkaloide.

1. Blutversuche.

Alkaloidsalze von neutraler Reaktion pflegen meist nicht auf rote Blutkörperchen oder auf gelöstes Hämoglobin einzuwirken. Da sich jedoch in der Litteratur die — freilich von den meisten Autoren übersehene — Angabe von Farquharson findet, dass durch Ipecacuanhapräparate Blutkörperchen aufgelöst werden, so sah ich mich genötigt nach dieser Richting hin einige Versuche zu machen. Ich verfuhr in der Weise, dass ich für jedes Alkaloid zwei Reihen von Versuchen anstellte. In der ersten Reihe mischte ich das betreffende Alkaloidsalz mit 1 %igen Blutlösungen (1 c.c. + 99 c.c. Aqua dest.); in der zweiten wurde das Blut mit physiologischer Kochsalzlösung gemischt. In der ersten Reihe prüfte ich, ob etwa der Oxyhämoglobingehalt der Gläschen bei steigendem Zusatz von Gift sich änderte; in der zweiten kam es in erster Linie darauf an, ob die Blutkörperchen sich lösten, d. h. über den sich langsam am Boden absetzenden Körperchen eine farblose oder gefärbte Flüssigkeitsschicht sichtbar wurde. Diese Färbung musste rot sein, wenn des Gift nur hämolytisch wirkt, sie musste braun sein, wenn es das ausgelöste Hämoglobin auch noch in Methämoglobin umwandelt.

Versuch 1. Katzenblut 100fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wird zu je 20 c.c. in 7 Reagensgläschen aufgestellt:

Glas	I.	erhält	1 mgr.	Emetin	zugesetzt	(1 : 20000)
»	II.	»	2 mgr.	»	»	(1 : 10000)
»	III.	»	5 mgr.	»	»	(1 : 4000)
»	IV.	»	10 mgr.	»	»	(1 : 2000)
»	V.	»	15 mgr.	»	»	(1 : 1333)
»	VI.	»	29 mgr.	»	»	(1 : 1000)

Glas VII. bleibt als Kontrollglas ohne Zusatz.

Nach 24 Stunden haben sich die Blutkörperchen in sämtlichen Gläsern gleichmässig zu Boden gesetzt. Beim Vergleich mit dem Kontrollglas ist eine Verschiedenheit der Färbung weder an den Blutkörperchen noch an der darüber schwebenden Flüssigkeit wahrzunehmen.

Versuch 2 mit *Katzenblut* wird in ganz gleicher Weise mit Zusatz von Cephaëlin ausgeführt. Hierbei erscheint in Glas V und VI die über dem Bodensatz befindliche Flüssigkeit im Vergleich zu der im Kontrollglas befindlichen ganz farblosen minimal rot gefärbt. Durch das Spektroskop erblickt man schwach angedeutet die Streifen des Oxyhaemoglobins.

In ganz gleicher Weise wird

mit *Kaninchenblut,*	Versuch 3	mehrmals angestellt.
» *Ochsenblut,*	Versuch 4	
» *Hammelblut,*	Versuch 5	
» *Taubenblut,*	Versuch 6	

Dieselben ergeben ganz analoge Resultate wie die Versuche mit Katzenblut.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass *das salzsauere Emetin bei einer Konzentration unter 1 : 1000 auf 100 fach verdünntes Vogel- und Säugetierblut (von Pflanzen- und Fleischfressern) weder hämolytisch noch methämoglobinbildend wirkt. Salzsaueres Cephaëlin hingegen hat bei einer Konzentration von 1 : 1000 schwach hämolytische Wirkung:* das aus den Blutkörperchen ausgelöste Hämoglobin wird aber nicht in irgend welche Zersetzungsprodukte umgewandelt.

Versuch 7—12 wurden wie die vorhergehenden angestellt, nur wurde nicht 1 %ige Blutkochsalzmischung verwandt sondern 10 %ige.

Diese Wiederholung mit einer Blutkochsalzmischung aus 10 Teilen Blut und 90 phys. Kochsalzlösung ergab, dass *bei dieser Konzentration auch bei dem Emetin eine gewisse hämolytische Wirkung nachweisbar ist; sie ist jedoch noch schwächer als die des Cephaëlins.* Die Angabe von FARQUARSON hat also keine praktische Bedeutung, obwohl sie nicht ganz unrichtig ist.

2. VERSUCHE AN ISOLIERTEN FROSCHTEILEN.

Versuch 13. Ein von der Haut befreiter Froschschenkel wird in ein Gefäss gelegt, in welchem sich 50 c.c. physiol. Kochsalzlösung befinden, derselben werden 5 mgr. salzsaures Emetin zugesetzt, also Konzentration 1 : 10000. Im Kontrollglas befindet sich der zweite Schenkel in reiner phys. Kochsalzlösung. Da nach einer Stunde der Schenkel auf jede Nervenreizung (mech. u. elektr.) noch prompt reagiert, wird die Konzentration der Flüssigkeit erhöht auf 2 : 10000, nach einer weiteren Stunde auf 5 : 10000 und abermals nach einer Stunde auf 1 : 1000. Nach 6 Stunden ist trotzdem die Irritabilität nur unbedeutend geschwächt, und erst am nächsten Tage ist sie erloschen.

Versuch 14 wird in gleicher Weise wie 13 ausgeführt, nur wird zu der Kochsalzlösung salzsaures Cephaëlin zugesetzt. Auch die Resultate sind ganz dieselben.

Versuch 15. Ein Froschschenkel wird in phys. Kochsalzlösung gelegt, welche 1 : 100 Emetin enthält, nach 6 Stunden bewirkt Nervenreizung noch prompte Zuckung.

Versuch 16 wie 15, jedoch mit Cephaëlin. Auch hier bekommt man nach 6 Stunden noch Zuckungen, nur sind sie etwas träger als beim Kontrollschenkel.

Versuch 17. — Ein Froschschenkel, bei welchem der Nerv recht lang herauspräpariert ist, wird in ein Gefäss mit phys. Kochsalzlösung gelegt, der Nerv ragt in ein zweites Gefäss hinein, welches eine Emetinlösung von 1 : 100 enthält. Der Nerv wird von Zeit zu Zeit gereizt. Die Reaktion nimmt zwar ab, ist aber nach 6 Stunden noch vorhanden.

Versuch 18 wie 17, jedoch mit Cephaëlin, ergiebt fast gleiche Resultate.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Wirkung auf Muskeln und periphere motorische Nerven sowohl des Emetins als auch des Cephaëlins nicht *erheblich* sein dürfte. Ein nachträglicher Versuch mit Psychotrin hat überhaupt jegliche Wirkung vermissen lassen. Das indifferente Verhalten unserer Alkaloide gegenüber den motorischen Nerven und Muskeln ist insofern auffallend, als bei Applikation auf Schleimhäute, wie wir gleich sehen werden, eine irritierende Wirkung wohl vorhanden ist.

3. WIRKUNG DER IPECACUANHA-ALKALOIDE AUF DAS FROSCHHERZ.

Die Versuche sind teils am WILLIAMS'schen Durchströmungsapparat, teils am gefensterten Frosch ausgeführt. Näheres darüber befindet sich bei den S. 31 nachfolgenden beispielweis herausgegriffenen Versuchsprotokollen. Die Alkaloide wurden als salzsaure Salze verwendet und berechnet. Auf reine Alkaloide umgerechnet ist also die Wirkung noch stärker als in Nachstehenden angeben ist.

Ergebnisse : Die Versuche mit **Emetin** haben im wesentlichen nur die Angaben von PODWYSSOTZKI bestätigt, wie ich sie im historischen Teil p. 22 angegeben habe. Nur die Vaguslähmung konnte ich nicht bestätigen. Nach Hinzufügung von salzsaurem Emetin zu dem Blute (Konzentration 1 : 25000) des WILLIAMS'schen Apparates sinkt die Schlagfolge bis zum völligen Stillstand; vorher steigt vorübergehend die durch die einzelnen Kontraktionen des Herzens geförderte Blutmenge, da das Pulsvolumen, ähnlich wie bei der Digitaliswirkung zunimmt. Auch Unregelmässigkeit in der Schlagfolge liess sich konstatieren.

Im Anschluss an die WILLIAMS'schen Versuche mit reinem salzsauren Emetin habe ich einige mit dem Extrakt der emetinreichen Rio Ipecacuanha gemacht. Das Extrakt wurde aus der pulverisierten Wurzel durch Alkohol mit Hilfe des SOXHLET'schen Apparates gewonnen, der Alkohol auf dem Wasserbade verdampft, der Rückstand mit Wasser ausgezogen und filtriert. 1 c.c. entsprach 0,1 gr. der gepulverten Droge und erwies sich noch als wirksam. Die Versuche haben weiter ergeben, dass auch hier die Frequenz der Kontraktionen abnimmt und zwar mehr als die Intensität derselben.

Das freigelegte Herz zeigt bei subkutaner Injektion von 0,02 gr. Emetin schnelle Abnahme der Frequenz sowie Irregularität der Kontraktionsfolge. Die Kontraktionen werden mehr peristaltisch, bisweilen folgen auf eine Ventrikelkontraktion mehrere Vorhofskontraktionen, bis schliesslich die Ventrikelkontraktionen ganz aufhören. Atropin hebt die Wirkung nicht auf.

Unter allen Umständen muss also das Emetin als ein Herzgift bezeichnet werden. Es scheint gleichzeitig die Muskulatur und die excitomotorischen Nerven des Herzens zu lähmen, und zwar beim ausgeschnittenen Herzen *noch bei 25000 facher Verdünnung*. Der Schwächung des Herzen kann ein Stadium vorhergehen, in welchem bei verlangsamter Schlagfolge die Herzarbeit nicht vermindert wird.

Was das **Cephaëlin** anlangt, so zeigen die *Durchströmungsversuche* am Herzen, dass, um eine Wirkung zu erzielen, die Dosis grösser sein muss

als beim Emetin. Wenn das Blut mit Alkaloid versetzt wurde, in einer Konzentration von 1 : 25000, blieb die Wirkung ganz aus; bei 1 : 10000 sank die Intensität der Kontraktionen, die Frequenz wurde nur wenig alteriert. Bei längerer Einwirkung werden die Kontraktionen immer oberflächlicher und wirkungsloser, so dass schliesslich das Pulsvolumen gleich Null wird, d. h. dass trotz nicht allzugeringer Frequenz kein Blut mehr hindurchgetrieben wird. Wird das vergiftete Blut durch reines ersetzt, so erholt sich das Herz nicht so leicht wie nach der Emetinwirkung.

Diesen Versuchen habe ich einige mit dem Extrakt der cephaëlinreicheren Carthagena-Ipecacuanha folgen lassen. Die Resultate sind jedoch nicht so ausgefallen, wie man wohl erwarten dürfte, jedenfalls tritt die spezifische Wirkung des Cephaëlins nicht deutlich zu Tage.

Am *freigelegten Herzen* zeigt das Cephaëlin ähnliche Wirkung wie das Emetin. Auch das Cephaëlin bewirkt unregelmässige Schlagfolge und setzt die Frequenz der Kontraktionen ganz bedeutend herab, doch setzt die Wirkung nicht so schnell ein und ist nicht so intensiv wie die des Emetins; durch Atropin wird auch sie nicht aufgehoben.

Das **Psychotrin** scheint *keine nennenswerte Wirkung aufs Herz* zu haben.

Protokolle einiger Herzdurchströmungsversuche am Williams'schen Apparate.

Versuch 19. Eine kräftiges Froschherz wird mit dem Williams'schen Durchströmungsapparat verbunden, welcher mit 30 c.c. phys. Kochsalzlösung + 20 c.c. Ochsenblut angefüllt ist. Darauf wird Folgendes beobachtet :

Zeit	Anzahl der Herzkontraktionen in 1 Minute	Quantität des hindurchgetriebenen Blutes in c.c.	BEMERKUNGEN
1 h. 5'	48	—	Der Apparat enthält 50 c.c. Blut.
1 h. 6'	48	2,8	
1 h. 8'	48	3,0	
1 h. 10'	47	2,5	
1 h. 11'	—	—	Es werden 2 milligr. Emetin dem Blute zugesetzt Concentration 1 : 25,000.
1 h. 13'	50	3,0	
1 h. 15'	50	2,8	
1 h. 17'	38	2,2	
1 h. 20'	22	2,0	
1 h. 22'	20	2,0	
1 h. 24'	16	2,0	
1 h. 26'	14	1,8	
1 h. 27'	—	—	Das vergiftete Blut wird durch 50 c.c. unvergiftetes ersetzt.
1 h. 32'	8	1,8	
1 h. 35'	16	—	
1 h. 40'	19	3,5	
1 h. 42'	20	3,5	
1 h. 43'	25	—	

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
1 h. 44'	—	—	Dem Blute werden 2 milligr. Emetin zugesetzt. Concentration des Giftes im Blute also wieder 1 : 25,000.
1 h. 47'	21	3.5	
1 h. 50'	17	2,2	
1 h. 53'	12	2,0	
1 h. 56'	7	1,8	
1 h. 57'	—	—	Neues Blut ohne Gift.
2 h.	12	2.0	
2 h. 2'	16	2,2	
2 h. 4'	20	2,5	
2 h. 10'	22	2,8	
2 h. 50'	21	2,6	
3 h. 5'	20	2,5	
3 h. 6'	—	—	Vergiftetes Blut 1 : 25,000.
3 h. 10'	20	2,8	
3 h. 15'	16	2,0	
3 h. 20'	10	1,8	
3 h. 25'	8	1,5	
3 h. 30'	5	1,0	
3 h. 31'	—	—	Reines Blutgemisch ohne Gift.
3 h. 35'	8	1.2	
3 h. 40'	10	1,5	
3 h. 45'	10	1,8	
3 h. 50'	12	2,0	
4 h. 5'	13	2,0	
4 h. 6'	—	—	Vergiftetes Blut 1 : 25,000.
4 h. 10'	10	2,0	
4 h. 15'	7	1,0	Die Kontraktionen sind unregelmässig.
4 h. 20'	7	0,8	
4 h. 25'	5	0,5	
4 h. 30'	2	0	Ganz oberflächliche Kontraktionen.
4 h. 32'	3	0	
4 h. 35'	2	0	
4 h. 36'	—	—	Neues Blutgemisch ohne Gift.
4 h. 40'	1	0	
4 h. 42'	3	0	
4 h. 45'	0	0	
4 h. 50'	0	0	

Versuch 20. Der Versuch wird in derselben Weise wie der erste, und zwar gleichfalls mit Emetin und verdünntem Ochsenblut ausgeführt.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
11 h. 5'	46	3,5	Der Apparat enthält 50 c.c. Blut.
11 h. 10'	45	3,5	
11 h. 11'	—	—	Dem Blute werden 2 milligr. Emetin zugesetzt Conc. 1 : 25,000.
11 h. 15'	38	3,2	
11 h. 17'	30	2,8	
11 h. 19'	22	2,5	
11 h. 22'	16	2,2	
11 h. 24'	10	2,0	
11 h. 26'	8	1,8	
11 h. 27'	—	—	Das vergiftete Blut wird durch reines ersetzt.
11 h. 30'	12	2,5	
11 h. 35'	15	3,0	
11 h. 40'	16	3,0	
11 h. 45'	16	3,2	

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
11 h. 46'	—	—	Vergiftetes Blut 1 : 25,000.
11 h. 50'	15	3,0	
11 h. 54'	14	2,5	Die Kontraktionen unregelmässig.
11 h. 57'	8	2,0	
12 h.	4	1,5	
12 h. 2'	—	—	Völliger Stillstand.
12 h. 3'	—	—	Frisches Blut ohne Gift.
12 h. 7'	8	—	
12 h. 10'	12	2,5	
12 h. 15'	16	2,0	
12 h. 16'	—	—	Vergiftetes Blut 1 : 25,000.
12 h. 20'	9	1,8	
12 h. 25'	4	1,2	Unregelmässige Kontraktionen.
12 h. 30'	1	0	
12 h. 32'	3	0	
12 h. 35'	0	0	
12 h. 38'	2	0	
12 h. 40'	0	0	
—	—	—	Frisches Blut.
12 h. 45'	0	0	
12 h. 50'	2	0	
12 h. 55'	0	0	

Versuch 21. Der Versuch wird wie die beiden vorhergehenden mit verdünnten Ochsenblut ausgeführt.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
10 h. 30'	45	2,5	Der Apparat enthält 50 c.c. Blut.
10 h. 35'	46	2,8	
10 h. 40'	48	3,0	
10 h. 41'	—	—	Dem Blute werden 2 milligr. Cephaëlin zugesetzt. Conc. 1 : 25,000.
10 h. 44'	50	3,5	
10 h. 46'	49	5,5	
10 h. 50'	50	3,5	
10 h. 55'	50	3,5	
11 h.	49	3,5	
11 h. 5'	50	3,5	
—	—	—	Ein weiterer Zusatz von 1 milligr. Cephaëlin. Conc. 1 : 16,666.
11 h. 10'	50	3,8	
11 h. 15'	49	3,5	
11 h. 20'	48	3,5	
11 h. 30'	48	3,2	
11 h. 31'	—	—	Es wird noch 1 milligr. Cephaëlin zugesetzt. Conc. 1 : 12,500.
11 h. 35'	47	3,5	
11 h. 40'	46	3,2	
11 h. 45'	45	3,0	
11 h. 46'	—	—	Die Konzentration wird durch weiteren Zusatz von 1 milligr. auf 1 : 10,000 erhöht.
11 h. 50'	44	2,8	
11 h. 55'	42	2,2	Die Kontraktionen werden oberflächlich.
11 h. 57'	40	1,5	
12 h. 0'	38	0,5	
12 h. 2'	36	0	Die Kontraktionen sind kaum noch zu zählen.
12 h. 4'	35	0	
12 h. 5'	?	0	Fast Stillstand. Das vergiftete Blut wird durch frisch. ersetzt, das Herz erholts ich aber nicht,

Versuch 22. Anordnung wie bei 21.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
12 h. 50′	40	2,5	Der Apparat enthält 50 c.c. Blut.
12 h. 55′	40	2,2	
12 h. 56′	—	—	Dem Blute werden 2 milligr. Cephaëlin zugesetzt. Conc. 1 : 25,000.
1 h. 0′	39	2,5	
1 h. 5′	38	2,5	
1 h. 6′	—	—	Es werden noch 3 milligr. zugesetzt. Conc. 1 : 10,000.
1 h. 10′	36	2,2	
1 h. 12′	35	2,0	
1 h. 14′	34	1,5	Die Kontraktionen werden oberflächlich.
1 h. 17′	33	1,0	
1 h. 20′	33	0	
1 h. 22′	30	0	Die Kontraktionen sind nur mit grosser Mühe zu zählen.
1 h. 25′	28	0	
1 h. 27′	28	0	
1 h. 28′	—	—	Das vergiftete Blut wird durch frisches ersetzt.
1 h. 30′	29	0	
1 h. 32′	28	0	
1 h. 33′	?	0	Die Kontraktionen sind nicht mehr zu zählen

Versuch 23. Anordnung wie beim vorigen, nur wird diesmal verd. Kaninchenblut benutzt.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
10 h. 30′	32	5,2	Der Apparat enthält 50 c.c. Blut.
10 h. 35′	35	5,0	
10 h. 40′	36	5,0	
—	—	—	Dem Blute werden 5 mgr. Cephaëlin zugesetzt. Conc. 1 : 10,000.
10 h. 45′	35	4,0	
10 h. 47′	26	3,7	
10 h. 50′	16	3,5	
10 h. 53′	12	3,5	
10 h. 54′	—	—	Reines Blut.
10 h. 58′	17	5,0	
11 h. 0′	16	5,0	
11 h. 5′	20	4,5	
11 h. 10′	28	4,5	
11 h. 12′	32	5,0	
11 h. 13′	—	—	Vergiftetes Blut. Conc. 1 : 10,000.
11 h. 14′	32	5,2	
11 h. 16′	32	5,0	
11 h. 20′	16	3,5	
11 h. 22′	15	2,0	Kontraktionen oberflächlich.
11 h. 24′	13	0	
11 h. 26′	3	1,0	Ausser den 3 kräftigen Kontraktionen konnte man einige ganz oberflächliche wahrnehmen, aber nicht zählen.
11 h. 28′	?	—	
11 h. 30′	?	—	

Versuch 24. Es wird verdünntes *Kalbsblut* angewendet und Extrakt der Carthagena-Ipecacuanha, von welchem 1 c.c. 0,1 gr. der Droge entspricht.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
11 h. 15′	45	3,8	Der Apparat enthält 50 c.c Blut.
11 h. 20′	40	4,5	
11 h. 25′	36	4,5	
—	—	—	Dem Blute werden 2 c.c. Extrakt der Carthagena-Ipec. zugesetzt.
11 h. 30′	22	2,0	Nur Vorhofskontraktionen.
11 h. 32′	—	—	
11 h. 35′	—	—	Zusatz von 1 milligr. Atropin bleibt ohne Erfolg.
11 h. 40′	—	—	Neues Blut, anfangs ohne Erfolg, nach 10 Min. treten einzelne Kontraktionen auf, jedoch sehr unregelmässig in Bezug auf Folge und Intensität. Das Herz erholt sich in weiteren 10 Min. nicht weiter.
11 h. 52′	15	—	
11 h. 54′	10	1,0	

Versuch 25. Anordnung wie bei 24, jedoch mit verd. *Schweineblut.*

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
2 h. 45′	41	4,0	Der Apparat enthält 55 c.c. Blut.
2 h. 50′	43	4,2	
2 h. 55′	43	4,5	
—	—	—	Zusatz von 0,5 c.c. Extrakt der Carth.-Ipec.
3 h. 0′	41	4,8	
3 h. 5′	41	5,0	
3 h. 10′	28	4,2	
3 h. 12′	15	3,0	Unregelmässige Kontraktionen.
3 h. 14′	17	3,0	
3 h. 16′	18	3,5	
3 h. 20′	19	3,5	
3 h. 25′	18	3,5	
3 h. 26′	—	—	Frisches Blut.
3 h. 30′	17	3,8	
3 h. 35′	16	3,5	
—	—	—	Das Blut wird mit Luft geschüttelt.
3 h. 40′	36	3,0	
3 h. 45′	38	3,0	
3 h. 50′	38	3,0	
—	—	—	Zusatz von 5 c.c. Extrakt.
3 h. 55′	34	2,0	
3 h. 58′	17	2,0	Kontr. unregelmässig.
4 h. 0′	18	2,5	
4 h. 5′	11	2,0	
4 h. 10′	13	2,0	
4 h. 15′	12	2,0	Die Kontr. werden ganz oberflächlich.
4 h. 25′	?	—	

Versuch 26. Verd. *Schweineblut,* versetzt mit Extrakt der Rio-Ipecacuanha.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
11 h. 45′	45	3,6	Der Apparat enthält 50 c.c. Blut.
11 h. 50′	46	4,0	
11 h. 55′	46	4,5	

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
—	—	—	Zusatz von 0,5 c.c. Extr. der Rio-Ipecac.
12 h. 0′	41	5 0	Unregelmässig.
12 h. 2′	47	5,5	
12 h. 4′	48	5,0	Die Kontr. werden wieder regelmässig.
12 h. 6′	48	5,0	
12 h. 8′	48	5,0	
12 h. 10′	48	5,0	
—	—	—	Weiterer Zusatz von 0,5 c.c. Extrakt.
12 h. 14′	40	4,8	Kontr. unregelmässig.
12 h. 16′	25	5,0	
12 h. 18′	24	4,8	
12 h. 21′	21	4,8	
12 h. 25′	20	4 6	
12 h. 30′	19	3,5	
12 h. 35′	17	3,0	
12 h. 40′	?	—	Kontr. ganz oberflächlich.

Versuch 27. Mit verdünntem *Hammelblut* und Psychotrin.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
12 h. 43′	20	4,0	Der Apparat enthält 50 c.c. Blut.
12 h. 50′	21	4,6	
12 h. 53′	21	4,5	
—	—	—	Dem Blute wird 1 milligr. Psychotrin zugesetzt Conc. 1 : 25,000.
12 h. 57′	20	5,0	
1 h. 0′	21	5,6	
1 h. 2′	22	5,6	
1 h. 8′	22	6,0	
—	—	—	Weiterer Zusatz von 1 milligr. Psychotrin Conc. 1 : 12,500.
1 h. 12′	21	5,5	
1 h. 14′	22	5,8	
1 h. 20′	21	6,5	
1 h. 25′	20	6,0	
3 h. 5′	23	4,8	
3 h. 15′	25	5,0	
3 h. 20′	25	5,0	Gar keine Giftwirkung.

Versuch 28. Mit Emetin am gefensterten Frosch. (Ein kräftiger Frosch wird aufgebunden und gefenstert.)

Zeit	Anzahl der Herzkontraktionen in 1/2 Minute	BEMERKUNGEN
11 h. 35′	28	
11 h. 40′	27	
—	—	0,02 gr. Emetin subkutan.
11 h. 42′	26	
11 h. 45′	26	
11 h. 48′	26	
11 h 50′	—	Energische Befreiungsversuche.
11 h. 51′	15	Unregelmässig.
11 h. 54′	12	
11 h. 55′	11	Die Kontr. werden allmählich peristaltisch.
12 h. 0′	7	
12 h. 5′	5	Auf jede Ventrikelkontr. folgen 2 bis 3 Vorhofskontr.

Zeit	Kontraktionen	BEMERKUNGEN
12 h. 10′	4	Befreiungsversuche.
12 h. 15′	4	Die Kontr. werden immer oberflächlicher.
12 h. 20′	1	
12 h. 22′	—	Nur Vorhofskontraktionen.
12 h. 33′		1 milligr. Atropin subkutan, ohne Erfolg.
12 h. 45′	0	Nur Vorhofskontraktionen. Dabei atmet das Tier aber noch ganz kräftig und bewegt sich, soweit die Fesseln es erlauben, kräftig.
1 h. 0′	0	Die Atmung stockt von Zeit zu Zeit.
1 h. 10′	0	Befreiungsversuche.
1 h. 15′	0	1 Tropfen Atropin (1 : 1000) wird aufs Herz appliziert.
1 h. 20′	0	Kein Erfolg. Der Frosch wird losgebunden, vermag seine Extremitäten gut anzuziehen und versucht sogar zu hupfen.
2 h. 30′	0	Seltene Vorhofskontraktionen. Die Extremitäten werden nicht mehr angezogen, doch reagiert das Tier noch sowohl auf mech. als auf elektr. Reize.

Versuch 29. Anordnung wie bei Versuch 28, nur wird Cephaëlin verwendet.

Zeit	Kontraktionen in 1/2 Min.	BEMERKUNGEN
10 h. 45′	20	
10 h. 50′	23	
—	—	0,02 gr. Cephaëlin subkutan.
10 h. 55′	23	
10 h. 58′	23	
11 h. 0′	23	
11 h. 2′	17	Herzschlag unregelmässig.
11 h. 3′	12	
11 h. 4′	12	
11 h. 5′	11	Die Kontr. werden peristaltisch.
11 h. 8′	10	
11 h. 10′	10	
11 h. 15′	7	
—	—	1 milligr. Atropin subkutan.
11 h. 20′	7	
11 h. 25′	6	
11 h. 30′	6	Atmung anhaltend gut; gar keine Brechbewegungen.
11 h. 40′	6	Das Tier wird losgebunden, zieht die Extremitäten an; das injizierte Hinterbein bleibt jedoch ausgestreckt.

4. Lokale Wirkung der Ipecacuanha-Alkaloide auf Schleimhäute und auf das subkutane Gewebe.

Wiederholte Einträufelungen von verschieden konzentrierten Lösungen der beiden Ipecacuanha-Alkaloide in den Konjunktivalsack haben selbst bei so geringer Konzentration, wie 1 : 500, bei meinen Versuchen regelmässig heftige Entzündung hervorgerufen, die sich bis auf die Nasenschleimhaut fortsetzte. *Das Cephaëlin scheint in dieser Beziehung intensiver zu wirken, als das Emetin.* Im subkutanen Gewebe dagegen habe ich bei den Sektionen an der Injektionsstelle niemals eine nennenswerte Entzündung wahrnehmen können.

Wir kommen also zu dem merkwürdigen Ergebnis, dass unsere Alkaloide bei lokaler Applikation für Nerven und Muskel nur schwach

wirksam und für das Unterhautzellgewebe sogar ganz indifferent sind, während *die Schleimhaut der Konjunktiva schon auf das Einträufeln von 0,2 %igen Lösungen mit heftiger Entzündung reagiert.* Wir werden sehen, dass die Magenschleimhaut sich ähnlich empfindlich zeigt. *Es handelt sich hier offenbar um specifische Schleimhautreizmittel d. h. um Phlegmerethistika.*

5. Die Wirkung der Ipecacuanha-Alkaloide auf das Allgemeinbefinden von Kaltblütern.

Die an Winterfröschen (Rana esculenta) angestellten Versuche ergeben im allgemeinen dieselben Resultate, wie sie Podwyssotzki für sein Emetin an Temporarien angegeben hat, und zeigen, dass *die Wirkung des Cephaëlins von der des Emetins in dieser Beziehung nur unbedeutend abweicht.* Sie besteht in einer sehr allmählich sich ausbildenden allgemeinen Paralyse, welcher keine Reizerscheinungen vorausgehen. Brechbewegungen sind allerdings abweichend von den Beobachtungen Podwyssotzki's in einigen Fällen konstatiert worden. Als absolut tötlich habe ich, da ich auf Salze berechnet habe statt auf freie Alkaloide, eine grössere Dosis, oft über 0,02 gr. pro Tier gefunden, und zwar ist sie für Emetin wie Cephaëlin nicht wesentlich verschieden. Im übrigen verweise ich auf die nachfolgenden Versuchsprotokolle.

Protokolle einiger Froschversuche.

Versuch 30. Frosch von 53,5 gr., nicht aufgebunden.

22. IV. 11 h. 30' vorm. erhält 0,005 gr. *Emetin* subkutan (als salzsaures Salz).
1 h. 30' nachm. vollkommen munter. Andauernd munter bis zum nächsten Tage.

23. IV. 10 h. 15' vorm. 0,01 gr. *Emetin* subkutan.
11 h. 15' » munter.
1 h. 30' nachm. vollkommen munter bis zum nächsten Tage.

24. IV. 9 h. 45' vorm. 0,015 gr. *Emetin* subkutan.
10 h. 15' » etwas matt.
11 h. 30' » munter bis zum nächsten Tage.

26. IV. 11 h. 30' vorm. 0,02 gr. *Emetin* subkutan, wird gleich darauf sehr ruhig.
12 h. 50' nachm. sehr matt.
1 h. 30' » verträgt Rückenlage.
6 h. 10' » äusserst matt, reagiert aber noch auf mechanische Reize.

27. IV. 9 h. 15' vorm. reagiert auf mech. Reize fast garnicht und auf elektrische nur sehr schwach.
11 h. » das Herz wird freigelegt, steht wenigstens zur Zeit der Freilegung vollkommen still. Nach Applikation von 0,001 gr. Atropin treten wieder regelmässige Kontraktionen ein und dauern an. Bewegungen des Tieres treten nicht wieder ein.

29. IV. 11 h. » vorm. nur schwache und seltene Vorhofskontraktionen.

Sektionsbefund: Der Magen erscheint normal, die Darmschleimhaut besonders im mittleren Drittel gerötet. Im Abstrichpräparat der Darmschleimhaut ist keine auffallende Diapedese von roten oder weissen Blutkörperchen zu konstatieren. Im gehärteten Nierenschnittpräparat ist deutlicher Schwund vieler Epithelien der gewundenen Kanälchen mit Chromatolyse nachweisbar.

Versuch 31. Frosch von 48,0 gr.
25. IV. 11 h. 30' vorm. 0,015 gr. *Emetin* subkutan.
12 h. 30' nachm. matt.
1 h. 30' » verträgt Rückenlage.
4 h. 30' tot.
Die *Sektion* ergiebt keine Veränderungen im Verdauungskanal. Nieren nicht mikroskopiert.

Versuch 32. Frosch von 58,5 gr.
29. IV. 12 h. 15' nachm. 0,02 gr. *Emetin* subkutan.
1 h. 30' » munter.
3 h. 30' » macht Würgbewegungen.
4 h. 30' » munter bis zum nächsten Tage.
30. IV. 10 h. 30' vorm. 0,025 gr. *Emetin* subkutan.
11 h. 15' » sehr matt, lässt sich auf den Rücken legen.
12 h. 15' nachm. reagiert nicht auf mech. Reize.
2 h. » tot.
Sektionsbefund: Magenschleimhaut normal, Darmschleimhaut im oberen Abschnitt gerötet, im Abstrichpräparat ist Diapedese nachweisbar. Nieren nicht untersucht.

Versuch 33. Frosch von 59,5 gr.
30. IV. 4 h. 30' nachm. 0,025 gr. *Emetin* subkutan.
5 h. 30' » matt, befreit sich kaum aus der Rückenlage.
6 h. 30' » verträgt Rückenlage, reagiert auf mech. Reize nicht prompt.
1. V. 10 h. vorm. tot.
Sektionsbefund: Der ganze Verdauungstractus ist hyperämisch, das Abstrichpräparat zeigt deutlich Diapedese.

Versuch 34. Frosch von 45 gr.
1. V. 11 h. 5' vorm. 0,025 gr. *Emetin* subkutan.
11 h. 30' » matt, verträgt Rückenlage.
12 h. 10' nachm. sehr schwach, keine prompte Reaktion.
1 h. 15' » tot.
Sektionsbefund: Normale Beschaffenheit der Magen- und Darmschleimhaut.

Versuch 35. Frosch von 56 gr.
1. V. 3 h. 20' nachm. 0,025 gr. *Emetin* subkutan.
4 h. 5' » matt, verträgt Rückenlage.
5 h. 10' » Würgbewegungen.
6 h. 15' » tot.
Die *Sektion* ergiebt geringe Rötung der Darmschleimhaut.

Versuch 36. Frosch von 54 gr.

22. IV. 11 h. 30′ vorm. 0,005 gr. *Cephaëlin* subkutan.
1 h. 30′ nachm. etwas matt.
5 h. 10′ » reagiert prompt auf mech. Reize, andauernd munter bis zum nächsten Tage.
23. IV. 10 h. 15′ vorm. 0,01 gr. *Cephaëlin* subkutan.
11 h. 15′ » matt.
1 h. nachm. sehr matt, verträgt Rückenlage, reagiert aber noch prompt.
4 h. 15′ » befreit sich aus der Rückenlage.
6 h. 15′ » munter.
24. VII. 9 h. 45′ vorm. 0,015 gr. *Cephaëlin* subkutan.
10 h. 15′ » sehr matt, verträgt gut Rückenlage, reagiert nicht prompt.
11 h. 30′ » keine Atembewegungen.
12 h. 30′ nachm. tot.

Sektionsbefund: Die Schleimhäute des mittleren Drittels des Dünndarms sind schwach gerötet, die des Magens und Oesophagus sind unverändert.

Versuch 37. Frosch von 46,5 gr.

25. IV. 11 h. 30′ vorm. 0,015 gr. *Cephaëlin* subkutan.
12 h. 30′ nachm. etwas matt.
1 h. 30′ » andauernd munter bis zum nächsten Tage.
26. IV. 11 h. 30′ vorm. 0,02 gr. *Cephaëlin* subkutan.
12 h. 30′ nachm. sehr matt, verträgt gut Rückenlage.
3 h. 10′ » anscheinend tot, reagiert aber noch von Zeit zu Zeit auf elektr Reize.
6 h. 15′ » sehr matt.
27. IV. andauernd matt.
28. IV. munter.
29. IV. 12 h. 15′ nachm. vollkommen frisch, erhält 0,02 gr. *Cephaëlin* subkutan.
12 h. 45′ » lässt sich auf den Rücken legen.
1 h. 30′ » sehr matt, reagiert nur selten.
3 h. 10′ » reagiert nicht mehr, das Herz steht still.

Sektionsbefund: Magen frei, Schleimhäute im oberen Drittel des Darmes gerötet. An der Injektionsstelle, obwohl dreimal injiziert wurde, keine Entzündung wahrnehmbar. Das gefärbte Dauerpräparat der Niere zeigt in vielen Kanälchen ein Exsudat (Cylinder). Im Leberpräparat sind die Kerne verdächtig.

Versuch 38. Frosch von 80,5 gr.

29. IV. 4 h. nachm. 0,025 gr. *Cephaëlin* subkutan.
5 h. » sehr schwach.
6 h. » tot.

Sektionsbefund: Keine Veränderungen.

Versuch 39. Frosch von 56,5 gr.

30. IV. 10 h. 40′ vorm. 0,025 gr. *Cephaëlin* subkutan.
2 h. nachm. matt.
4 h. » verträgt Rückenlage.

6 h. nachm. andauernd matt.
1. V. 11 h. vorm. sehr matt.
6 h. nachm. anscheinend tot, reagiert noch bisweilen auf stärkeren Reiz.
2.—4. V. andauernd sehr matt, wird getötet.

Sektionsbefund : Ganz geringe Rötung der Darmschleimhaut. Im Abstrichpräparat ist eine Diapedese von Blutkörperchen nicht deutlich nachweisbar.

Versuch 40. Frosch von 64 gr.
1. V. 11 h. vorm. 0,025 gr. *Cephaëlin* subkutan.
1 h. nachm. verträgt Rückenlage.
6 h. » sehr matt, reagiert aber prompt.
2. V. 11 h. » tot.

Sektionsbefund : Minimale Rötung der Darmschleimhaut im oberen Drittel.

Versuch 41. Frosch von 59 gr.
2. V. 11 h. 45' vorm. 0,03 gr. *Cephaëlin* subkutan.
1 h. nachm. sehr schwach.
2 h. 15' » tot.

Sektionsbefund normal.

6. Die Allgemeinwirkung der Ipecacuanha-Alkaloide auf Warmblüter.

Die an Kaninchen, Igeln, Meerschweinchen, Tauben und Hunden mit Riedel'schen und Merck'schen Präparaten angestellten Versuche haben in Bezug auf die Emetinwirking im wesentlichen dasselbe Ergebnis, wie es Podwyssotzki und seine Vorgänger angegeben haben. Es erscheint mir daher überflüssig die Wirkungserscheinungen noch einmal zu rekapitulieren, ich verweise vielmehr auf den meiner Arbeit vorangehenden historischen Teil und auf die nachfolgenden Protokolle. Neu, oder wenigstens weniger bekannt, dürfte dagegen *der Vergleich der Wirkung des Cephaëlins mit der des Emetins* sein. Die Versuche haben ergeben, dass *die Wirkung beider Alkaloide im allgemeinen dieselbe ist.* In beiden Fällen gehen die Tiere an Herzparalyse zu Grunde. Die letale Dosis habe ich für Emetin auf 0,057 gr., für Cephaëlin auf 0,032 gr. des salzsauren Salzes pro kgr. des Versuchstieres berechnet. Beide Alkaloide bewirken fast gleiche Veränderungen der Organe, nur sind die durch Cephaëlin hervorgerufenen intensiver. *Lungen*affektionen habe ich *bei Emetinvergiftung nicht* beobachtet, dagegen konnten *bei Tieren, die durch Cephaëlin vergiftet wurden, in zwei Fällen Blutextravasate in der Lunge* nachgewiesen werden. Auch die Nieren werden vom Cephaëlin mehr angegriffen als vom Emetin, während *die Entzündung des Digestionstraktus nicht nennenswerthe Unterschiede* zeigte. Im Harn konnte keins der beiden Alkaloide mit Bestimmtheit als solches nachgewiesen werden.

Am interessantesten ist der Vergleich der emetischen Wirkung der

beiden Alkaloide. Das Cephaëlin wirkt in dieser Beziehung, wie bereits PAUL und COWNLEY, gestützt auf WILD's Versuche, angegeben haben, bedeutend stärker als das Emetin; selbst der Unterschied der Extrakte der emetinreicheren Rio-Ipecacuanha und der cephaëlinreicheren Carthagena-Ipecacuanha ist so eklatant dass es opportun erscheinen dürfte, um Emesis zu erzielen, ausschliesslich die — leider durch die neue Ausgabe des Arzneibuches verpönte — Carthagena-Ipecacuanha als Pulver anzuwenden, während bei der Verwendung als *innerliches* Expectorans nur gegen das Infus, aber nicht gegen die Tinctur und das Fluidextrakt der Rio-Ipecacuanha Einspruch erhoben zu werden braucht. *Prof.* KOBERT *empfiehlt bei Hustenkranken Gurgelversuche mit der verdünnten Tinctur der Carthagenawurzel zu machen.*

Einige wenige Versuche mit Psychotrin haben erwiesen, dass diesem Alkaloid *keine emetische Wirkung* zukommt. Ein kleiner Hund (3,5 kgr.) hat mehrere Tage hintereinander Dosen von 1 bis 5 centigr. per os erhalten, ohne irgend welches Unbehagen zu äussern, auch subkutane Applikationen von 1 centigr. waren ohne Erfolg. Die letale Dosis für Meerschweinchen von ca. 500 gr. Gewicht liegt zwischen 0,01 und 0,015 gr. Der Sektionsbefund ist negativ.

Protokolle einiger Versuche an Wärmblütern.

Versuch 42. Kaninchen von 1800 gr.

8\. V. 4 h. nachm. 0,04 gr. *Emetin* subkutan. Im Verhalten keine Aenderung.

9\. V. 11 h. 15' vorm. 0,05 gr. *Emetin* subkutan. Verhalten den ganzen Tag über ohne Besonderheiten.

10\. V. 8 h. morg. tot in sitzender Haltung.

Sektionsbefund : Im *Magen* ist nur der *Pylorus* verändert, der übrige Teil der Schleimhaut ohne jede Spur von Reizung, nicht gerötet; der Pylorus dagegen in erheblichem Grade und ziemlich ausgedehnt gerötet und geschwollen, die Submukosa verdickt und ödematös. In dem unserem *Duodenum* entsprechenden Teil des Darmes einzelne stecknadelkopfgrosse Rötungen der Schleimhaut; etwa 30 cm. weiter unten, am *ersten Plaque*, wiederum erhebliche Rötungen der Umgebung und Schwellung des Plaques. Am *zweiten Plaque* ist die Rötung auch noch wahrnehmbar, jedoch geringer als am ersten, auch die Schwellung ist geringer. Ein gleiches Bild zeigen die *unteren Plaques* und deren Umgebung. An der *Milz* ist nichts Besonderes wahrzunehmen. Der *Dickdarm* ist nicht gerötet, der Inhalt fest wie bei einem ganz normalen Tier. Der Blinddarm bietet auch nichts Abnormes, enthält eine reichliche Menge Grünfutter. Der *Wurmfortsatz* ist völlig normal. Die *Lungen* sind nicht entzündet.

Versuch 43. Kaninchen von 1145 gr.

10\. V. 10 h. vorm. 0,05 gr. *Emetin* subkutan. Verhalten völlig normal.

11\. V. morgens. tot in halb sitzender Lage.

Sektionsbefund : Die *Bauchdecken* sind stark vorgetrieben, der *Magen* übermässig mit

normalem Inhalt angefüllt, die *Pylorus*-gegend diffus gerötet, an zwei Stellen erheblich intensiver. Im *Dünndarm* eine mässige Quantität auffallend wässrigen Inhalts. Etwa 25 cm. vom Pylorus entfernt befindet sich eine Rötung der gesamten Schleimhaut in einer Ausdehnung von ca. 15 cm. Die *übrige Darmschleimhaut* zeigt nichts Auffallendes. Auch die *Plaques* sind normal. Die *Harnblase* ist mässig angefüllt, im Harn ist Emetin nicht mit Sicherheit nachzuweisen. An der *Injektionsstelle* ist keine Rötung wahrzunehmen. Im mikroskopischen Dauerpräparat zeigen *sämtlichen Abdominalorgane* normales Verhalten.

Versuch 44. Kaninchen von 2200 gr.

9. V. 11 h. 15′ vorm. 0,05 *Cephaëlin* subkutan. Verhalten normal, Appetit gut; bringt am 12. V. fünf Junge zur Welt.

13. V. morgens tot in sitzender Haltung.

Sektionsbefund : Der *Magen* ist von ganz normaler Beschaffenheit. Im mittleren Drittel des *Dünndarms* findet sich eine Menge blutigen Inhalts (fast reines Blut). Die Schleimhäute sind bis auf wenige tiefrote Punkte gleichmässig blutig verfärbt; die *Plaques* erscheinen etwas mehr imbibiert; der übrige Darm zeigt nichts Abnormes. Die linke *Niere* ist normal, in der rechten eine kleine subkapsuläre Blutung. Eine kleine Blutung befindet sich auch am unteren Rande der linken *Lunge*. Im *Harn* Cephaëlin nicht mit Sicherheit nachzuweisen.

Versuch 45. Kaninchen von 1150 gr.

13. V. 4 h. nachm. 0 05 gr. *Cephaëlin* subkutan. Verhalten unverändert.

17. V. morgens tot, mit angezogenen Extremitäten auf der Seite liegend.

Die *Sektion* ergiebt bis auf zwei linsengrosse schwarze Hämorrhagieen in der *Pylorusgegend* der *Magenschleimhaut* normale Verhältnisse. Im *Harn* reichlich Eiweiss und Cylinder. Im gefärbten Trockenpräparat der *Nieren* sieht man, sowohl auf dem Längs-als Querschnitt der *Harnkanälchen*, die Lumina ausgefüllt mit Cylindern aus homogener Masse, in welchen an einzelnen Stellen Kerne und ganze Epithelzellen eingebacken sind. Sammelröhren Henlesche Schleifen und das Labyrinth machen in dieser Beziehung keinen Unterschied. Ausserdem zeigen an vielen Stellen, auch wo Cylinder vorhanden sind, die Kerne der Epithelzellen eine krankhafte Veränderung, und zwar handelt es sich um Verkleinerung, unregelmässige Gestaltung und dunklere Färbung derselben; oft sieht man sie nur noch als kleine schwärzliche Bröckelchen. Die *Glomeruli* sind da, wo sie einen deutlichen Kapselraum erkennen lassen, meist normal, an manchen Stellen hat Blutaustritt in die Harnkanälchen stattgefunden, diese Blutkörperchen sind in ihrer Gestalt erhalten. In der *Leber* zeigen viele Läppchen, neben ganz normalen, hochgradige Nekrose bis zum völligen Detritus der Leberzellen und ihrer Kerne. In der *Lunge* an einzelnen Stellen Blutaustritt. Die übrigen Organe sind normal.

Versuch 46. Igel von 850 gr.

15. VII. 5 h. 20′ nachm. 0,02 gr. *Emetin* subkutan. Befindet sich wohl.

16. VII. 5 h. » nochmals 0,02 gr. subkutan. Wird am folgenden Tage sehr ruhig, nimmt keine Nahrung auf.

17. VII. 5 h. » tot in sitzender Haltung.

Sektionsbefund : Die ganze *Magenschleimhaut*, besonders im *Pylorusteil* stark gerötet, noch mehr der *Dünndarm*, jedoch nur in den oberen Partien, daselbst ist auch der Darminhalt blutig gefärbt. Der *Dickdarm* ist normal. Die *Nieren* zeigen nichts Abnormes.

Milz normal, *Lunge* frei. Im gefärbten Trockenpräparat erscheint der *Magen* wenig hyperämisch, der *Dünndarm* reichlich. In der *Niere* sind die Glomeruli und die Kapseln normal. Das *Blut* in den Blutgefässen der Niere ist normal, aber in einzelnen *Harnkanälchen*, und zwar Henle'schen Schleifen und gewundenen Kanälchen, befindet sich blutiger Inhalt, Tröpfchen fehlen. Cylinder sind namentlich auf den Querschnitten grösserer Kanälchen und Sammelröhren wahrnehmbar, sie sind homogen und schliessen keine epithelialen Gebilde ein. In den *anderen Organen* sind keine Veränderungen nachweisbar.

Versuch 47. Igel von 1000 gr.

15. VII. 5 h. 20' nachm. 0,02 gr. *Cephaëlin* subkutan. Nach 24 Stunden Wohlbefinden.
16. VII. 5 h. » nochmals 0,02 gr. *Cephaëlin* subkut. Nächsten Morgen sehr matt.
17. VII. 5 h. » tot in liegender Haltung.

Sektionsbefund : Magenschleimhaut in ganzer Ausdehnung stark gerötet, desgleichen der ganze *Dünndarm*, nach dem *Dickdarm* zu abnehmend. Auch im Inhalt des Dünndarms Blut. *Nieren* etwas hyperämisch. Die *anderen Organe* sind normal. Mikroskopisch, im gefärbten Trockenpräparat, erscheinen die *Kapseln der Glomeruli* sämtlich frei, auch die *Glomeruli* selbst zeigen keine Veränderung. In den gewundenen *Kanälchen* sieht man an vielen Stellen im Protoplasma runde, braune Gebilde, welche den Eindruck von erstarrten Tröpfchen von aufgelöstem Blutfarbstoff machen (Tröpfchen). In den *Gefässen* sind die Blutkörperchen alle erhalten und erscheinen normal. Eigentliche Cylinder sind nirgends vorhanden. Demselben Befund hat man in verschiedenen Schnitten unabhängig von der Färbungsmethode. Im *Magenpräparat* Hyperämie der Schleimhaut. *Darm* auf Schnitten hyperämisch, Zotten strotzend gefüllt. *Leber* normal.

Versuch 48. Hund A von 4 kgr. bekommt 0,005 gr. Emetin in Substanz unter gehacktes Fleisch gemischt innerlich. Nach 4 Stunden einmaliges Erbrechen.

Hund B von 5 kgr. bekommt 0,005 gr. Cephaëlin unter gleichen Bedingungen wie A. Nach 2 Stunden Erbrechen, welches sich mehrmals wiederholt.

Nach 4 Tagen bekommt umgekehrt Hund A 0,005 gr. Cephaëlin, darauf nach 2 Stunden Erbrechen, welches sich mehrmals wiederholt. Hund B bekommt 0,005 gr. Emetin, darauf Schnupfen, aber kein Erbrechen.

Versuch 49. Hund A von 7,5 kgr. erhält 0,005 gr. Emetin subkutan ohne Erfolg.

Hund B von 7 kgr. erhält 0,005 gr. Cephaëlin subkutan. Nach 2 Stunden wiederholtes Würgen und Schlucken.

Hund A erhält am folgenden Tage 0,01 gr. subkutan. Nach 1 1/2 Stunden einmaliges Erbrechen.

Hund B erhält in gleicher Weise 0,01 gr. Cephaëlin. Nach 20 Minuten Erbrechen, welches sich mehrmals wiederholt.

Versuch 50. Hund A von 4 kgr. erhält *Rio-Extrakt* entsprechend 0,5 gr. der Droge per os ohne Erfolg. Nach 2 Tagen entsprechend 1 gr. gleichfalls ohne Erfolg.

Hund B von 5 kgr. erhält *Carthagena-Extrakt* entsprechend 0,5 gr. der Droge ohne Erfolg. Nach 2 Tagen entsprechend 1 gr. der Droge, darauf heftiges Erbrechen.

7. Schlussergebnis.

Die toxikologischen Erscheinungen, welche durch das Emetin der früheren Autoren hervorgerufen werden, sind bekannt; meine Versuche haben ergeben, dass die Wirkung des Cephaëlins sich in qualitativer Hinsicht von der des Emetins im engeren Sinne fast in keinem Punkte unterscheidet. Beide Alkaloide wirken reizend auf die Schleimhäute, daher ist es erklärlich, dass in den Apotheken die mit dem Pulverisieren der Ipecacuanhawurzel beschäftigten Personen in vielen Fällen von Konjunktivitis, Schnupfen, Husten, etc. befallen wurden. Eine Reizwirkung auf das subkutane Gewebe, wie sie von verschiedenen Autoren in Bezug auf das Emetin angegeben wird, habe ich bei meinen Versuchen vermisst; es war in keinem Falle an der Injektionsstelle eine Entzündung wahrzunehmen, auch haben die Tiere nie unmittelbar nach der subkut. Applikation auffallendes Unbehagen gezeigt. Dies Ergebnis ist sehr bemerkenswert, denn es lehrt uns, dass Substanzen, welche für Schleimhäute sehr starke Reizmittel sind, deshalb noch nicht ohne weiteres auch als starke Reizmittel des Unterhautzellgewebes angesehen werden dürfen. Unsere zwei Mittel sind demnach also *mit einer spezifisch die Schleimhäute irritierenden Kraft begabt.*

Beide Alkaloide sind Herzgifte. Die vergifteten Tiere gehen an Herzlähmung zu Grunde; doch haben die Versuche am isolierten Froschherzen ergeben, dass sich die beiden Alkaloide in Bezug auf die Herzwirkung sowohl hinsichtlich der Intensität als auch der Qualität von einander unterscheiden. Das Emetin schädigt das Herz schon in einer viel kleineren Dosis als das Cephaëlin und beeinträchtigt mehr die Schlagfolge, durch das Cephaëlin dagegen wird die Frequenz der Herzkontraktionen nicht so bedeutend herabgesetzt, doch werden sie flacher, und infolge dessen sinkt der Blutdruck.

Die charakteristischen Darmerscheinungen, Entzündung und Ekchymosierung der Schleimhäute, werden durch beide Alkaloide ohne merklichen Unterschied hervorgerufen; die deletäre Wirkung auf die Nieren scheint aber dem Cephaëlin mehr eigentümlich zu sein. Auf welchem Wege die Alkaloide ausgeschieden werden, habe ich *chemisch* ebensowenig mit absoluter Sicherheit nachweisen können wie meine Vorgänger; auf *mikroskopischem* Wege ist dagegen der *Durchgang durch die Niere höchst wahrscheinlich gemacht.* Allerdings geht wohl nur ein Teil der Alkaloide durch diese Pforte aus dem Körper weg.

Eine viel umstrittene Frage ist auch die nach der Wirkung der Ipecacuanha auf die *Lunge.* Nach der Vergiftung durch Cephaëlin habe ich

zwar in einzelnen Fällen ganz unbedeutende Blutextravasate beobachtet, *nach der Emetinvergiftung aber fand ich die Lunge stets frei von pathologischen Erscheinungen,* entgegen den Angaben von PODWYSSOTZKI, der unter den Lungenaffektionen als Folge der Emetinvergiftung « hochgradiges Oedem und rote Hepatisation » hervorhebt. Sollte dieses wirklich eine spezifische Wirkung des Emetins sein, dann bliebe es mir unverständlich, wie man die Ipecacuanha in Frankreich mit Erfolg bei Pneumonie anwenden kann, wo sie die Lunge von der übermässigen Blutzufuhr entlasten (décongestionner) soll. Offenbar handelt es sich hierbei doch um eine die Lunge blutarm machende Hyperämie der Abdominalorgane.

Der interessanteste und wichtigste Unterschied zwischen den beiden Alkaloiden der Ipecacuanhawurzel bezieht sich auf ihre emetische Wirkung. Erbrechen rufen beide hervor, mag man sie per os oder subkutan applizieren, aber das *Cephaëlin macht, worauf bereits* WILD *hingewiesen hat, dem Emetin den Rang als Emeticum ganz entschieden streitig.* Als Emeticum verdient demnach das Cephaëlin den ersten Platz, während das Emetin *seinen Namen mit Unrecht führt.* Es ist jedoch als *innerliches Expektorans* vielleicht vorzuziehen. Hieraus folgt, dass man auch zwischen den beiden in Betracht kommenden Ipecacuanhawurzeln therapeutisch einen Unterschied machen muss. Das Arzneibuch für das Deutsche Reich schreibt in seiner IV. Ausgabe für die Grösse der Stärkekörner der offizinellen Radix Ipecacuanhae ein Mass vor, welches 0,012 mm. nicht übersteigen darf; da nun die Stärkekörner der Carthagena-Ipecacuanha grösser sind, so wird diese Wurzel dadurch ausgeschlossen, obwohl sie, selbst abgesehen vom Cephaëlingehalt, eine Berechtigung zur Existenz in der Apotheke neben der Rio-Ipecacuanha hätte. Es ist von verschiedenen Seiten gegen die Ausschliessung dieser Wurzel protestiert worden, da man nachgewiesen hat, dass die Carthagena-Ipecacuanha in den besseren Sorten nicht nur einen höheren Gehalt an Gesamtalkaloiden aufweist, sondern dass sie selbst in Bezug auf den Emetingehalt der Rio-Ipecacuanha nicht nachsteht (1). Um den Emetingehalt allein darf es sich aber meiner Meinung nach bei der Wertbestimmung dieser Droge nicht handeln. Die Droge enthält zwei so wichtige Alkaloide, dass sie beide Berücksichtigung finden müssten, und da ja das eine mehr in der einen Sorte, das zweite mehr in der anderen vorhanden ist, müsste die eine Wurzel eben-

(1) Cf. American Journal of Pharmacy, vol. 73, Nr 11 (Nov. 1901); Handelsber. von Gehe & Co, Dresden, N. April 1901; Pharm. Post, 1901, Nr 16; Pharm. Ztg 1901, Nr 9; Apoth. Ztg 1901, Nr 34.

sogut wie die andere in den Apotheken vorrätig sein. Nach PAUL und COWNLEY enthält die Rio-Ipecacuanha 1,45 % Emetin und 0.52 % Cephaëlin, in Prozenten des Gehaltes an Gesamtalkaloiden 72,14 % Emetin und 25,87 % Cephaëlin; die Carthagena-Ipecacuanha dagegen enthält nach denselben Autoren 0,89 % Emetin und 1,25 % Cephaëlin, das macht in Prozenten des Gehaltes an Gesamtalkaloiden 40,5 % Emetin und 56,8 % Cephaëlin. Hieraus muss einleuchten, dass die Carthagena-Ipecacuanha, welche noch dazu billiger ist, entsprechend ihrem mehr als doppelt so grossen Cephaëlingehalt als Emeticum vorzuziehen ist, während die Rio-Ipecacuanha wegen ihres fast doppelt so grossen Emetingehaltes sich *innerlich besser als Expektorans* verwenden lässt. Falls man aber nur gurgelt — und das allein ist bei Kranken mit geschwächtem Herzen verstattet — *ist ein Auszug der Carthagenawurzel ein viel wirksameres Expektorans als eins aus der Riowurzel. Prof.* KOBERT *verlangt daher energisch die Aufnahme dieser Droge in den Arzneischatz.*

Auch an dieser Stelle sei es mir gestattet darauf nochmals hinzuweizen, dass dem in der Praxis üblichen altehrwürdigen Infusum Radicis Ipecacuanhae wohl die Tinktur oder das alkoholische Fluidextrakt der Droge vorzuziegen ist, da diese Verordnungsform billiger ist, und da dabei die schädigende Wirkung der Hitze(1) wegfällt. Die alkoholischen Auszüge haben sich bei unsern Versuchen vorzüglich bewährt.

Für die Wertbestimmung der beiden Drogen in der Apotheke ist eine Bestimmung der Gesammtalkaloide nicht hinreichend; es müsste vielmehr *Cephaëlin* oder *Emetin* einzeln bestimmt werden. Von der Einzelbestimmung des *Psychotrins* bei der Wertbestimmung der beiden Wurzeln dürfte allerdings wohl Abstand genommen werden können, da dieses Alkaloid in beiden Sorten nur in geringer Menge vorkommt und weder emetische noch nauseose Wirkung hat.

Ich habe bei meinen Untersuchungen die *Ipecacuanhasäure* nicht mit berücksichtigt, da über diese mein Kommilitone KIMURA demnächst eingehend berichten wird.

IV. Litteratur.

ANDERSON : *Ueber die Anpflanzung von Cephaëlis-Ipecacuanha.* Pharm. Journ. and Transact. [3. Ser.] I, 5. V, 170.

ARNDT, E. M. : *Ueber Brechwurzel und Emetin.* Apoth.-Ztg., V. (1890), 780.

ATTFIELD : *Ipecacuanha und Psychotria emetica.* Journ. de chimie méd. [5. Ser.] X, p. 118, Mars 1870.

(1) J. VARGES : *Beiträge zur Bereitung von Abkochungen und Aufgüssung in d. Apoth.* Apoth. Ztg. 1902, nr 15.

AUBLET : Plantes de la Guyane, I (1775), 157.

BARNES : Pharm. Journ., XV (1884), 515.

BAZIN : Leçons sur les affect. cut. artif. Paris, 1862, p. 106.

BEAUVISAGE : *L'inuline dans les Jonidium.* Bulletin de la société bot. de Lyon, 1889, 16 p., 1 pl.

BECKURTS, H. : *Emetingehalt d. Ipecacuanha.* Apoth.-Ztg., 1894, 750; Pharm.-Ztg., 1894, 676; Pharm. Centralh., 1894, 566.

BERNABEI, C. : *L'ipecaquana nell'intossicazioni bacteriche dell'apparato digerente.* Bullet. della Soc. Lancis. degli Osped. di Roma Anno XII, p. 195, cf. Virchow-Hirsch Jahresbt., 1893, I, p. 420.

BINZ, C. : Vorlesungen über Pharmakol., II. Aufl., Berlin, 1891, p. 632.

BIRD, T. C. J. : *Ueber die Bestimmung des Emetins mit Mayerschem Reagens.* L'Union pharm., 1892, Nr 10.

— *Darstellung von emetinfreier Ipecacuanha.* Chemist and Drugg, 1893, 300.

BLUNT : *Ueber alkalimetrische Bestimmung des Emetins.* Pharm. Journ. and Transact., 1890, 809, cf. auch Jahresber. über die Fortschr. der Pharmacogn., Pharmacie und Toxicol., XXV, Jg. 1890, p. 442.

BRETTNER (Schwerin) : *Ipecacuanha-Idiosynkrasie.* Berl. klin. Wochenschr., XIX, 11, 1882, cf. auch Schmidt's Jahrb., Bd. 195, 16, 1882.

BROTERO, F. A. : *Description of Callicocca Ipec.* Transactions of the Linnean Society, VI, London 1802, 137, Plate XI.

BRÜHL, W. J. : Lehrbuch der Chemie. Braunschweig, 1901, Bd. VIII, p. 540.

BRUNTON, T. L. : Handbuch der allgemeinen Pharm. u. Therap. aus dem Engl. übers. von Zechmeister. Leipzig, 1893, p. 59, 269, 279, 384, 417, 450, 471, 494.

CAESAR & LORETZ : Halle a/S., Handelsbericht, 1892, 1894, 1901, cf. auch Jahresber über die Fortschr. d. Pharmacogn. Pharmacie und Toxicol., Jg. XVII, p. 178; Jg. XXIX, p. 188; Apotheker-Ztg., 1901, Nr 74, p. 652.

CARRIGER : *The use of ipecacuanha in labor.* New-York med. Journ., 1879, p. 691.

CAVENDONI : *Alkaloidgehalt d. Ipecacuanha.* Jahresber. über d. Fortschr. der Pharmacogn. Pharmac. u. Toxicol., Jg. XXIII, p. 6.

CHARBONIER : *Ueber eine falsche Ipec.* (Jonidium Ipec.). Jahresber. über d. Fortschr. der Pharmacogn. Pharmac. u. Toxicol., Jg. XVIII-XIX, p. 320.

CHOUPPE, H. : *Recherches thérapeutiques et physiologiques sur l'ipécacuanha.* Paris, Delahaye. 1874.

CLOËTTA : Lehrb. der Arzneimittellehre. VI. Aufl., Freiburg i. B., 1889, p. 234.

CRIPPS, R. A. u. WHITBY, A. : *Untersuchungen der Ipecacuanhawurzel.* Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn. Pharmacie u. Tox. Jg. XXIV, p. 119; Jg. XXVI, p. 160; Jg. XXVII, p. 178. The pharmaceutical Journ. and Transactions, 1891, Nr 1105, 130; Yearbook of Pharm., London, 1891, 385.

DELIEUX : *Ueber topische u. dynam. Wirkung der Ipec.* Gaz. de Paris, 1852, Nr 6.

DOHME, A. : *Alkaloidgehalt der Ipec.* Amer. Pharm. Rundsch., 1894, 227.

DRAGENDORFF, G. : *Die qualitat. u. quantit. Analyse von Pflanzen u. Pflanzenteilen.* Göttingen, 1882, p. 46, cf. auch Schmidts Jahrb., 1840, p. 32.

— *Die gerichtl.-chem. Ermittelung von Giften.* Göttingen, 1895. p. 200.

DRAPER : *Ipecacuanha in uterine inertia.* Edinb. med. Journ., 1892. Sept., p. 280, cf. auch Nouv. remèdes, 1891, p. 98; 1892, p. 562.

Dyckworth, Dyce : *Observations upon the action of Ipec. and its alkaloid Emetia.* St. Barthol. Hosp. Reports, V, p. 217, cf. auch Virchow-Hirsch Jahresber., 1869, I, 364; *Ueber phys. u. therap. Wirk.*, cf. St. Barthol. Hosp. Rep., VII, p. 91; Schmidts Jahrb., 162, p. 117 (1874).

Eloy : Dictionnaire historique de la médecine. Mons, 1787, p. 482.

Ewart, J. : *The treatement of simple and sloughing dysentery by large doses of ipec.* Lancet, 1884, I, p. 797, ff.

Farquharson, R. : A Guide to Therapeutics, III. Aufl., London, 1883, p. 248 (IV. amerikanische Aufl., Philadelphia, 1889).

Fischer, B. u. Hartwich, C. : Kommentar zum Arzneibuch für das Deutsche Reich. IV. Ausgabe, Berlin, 1901, p. 231.

Flückiger, F. A. : Pharmakognosie des Pflanzenreichs. III. Aufl. Berlin, 1891, p. 421.

— *Wertbestimmung der Ipec.* Pharm. Ztg. 31, 30; Zeitschr. f. analyt. Chem., XXVIII. Jg., p. 258.

Foulkrod : *Ueber die Wirkung des Emet. u, d. Ipec. auf Kaninchen u. Frösche.* Philad. Med. Times, vol. 8, Nr 281, p. 553, cf. auch Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn. Pharmac. u. Tox., XIII. Jg., 1878, p. 622.

Fränkel, B. : *Ueber den Zusammenhang von Asthma nervosum und Krankheiten der Nase.* Berl. klin. Wochenschrift, XVIII, 16, 17, 1882.

Frerichs, G. : *Die Prüfungsvorschrift des Arzneibuches für Ipecacuanha ist ungenau.* Pharm. Ztg., 28 Sept. 1901, Nr 78.

Fromme : *Gehaltsbestimmung d. Ipec.* Caeser & Loretz Handelsbericht, Sept. 1899. Pharmacogn. Pharmac. und Tox., Jg. XXXIV, p. 147.

Gehe & Comp : Dresden-N. Handelsber., April, 1901, p. 40.

Geyger : *Emetingehalt verschiedener Ipec.-präparate.* Pharm. Ztg., 34, p. 551 (1889) cf. auch Jahresber. über den Fortschr. d. Pharmacogn. Pharm. u. Tox., Jg. XXIV, p. 119.

Gilg, E. : Das Arzneibuch für das Deutsche Reich. IV. Ausg. vom Standpunkte des Pharmacognosten, cf. Berichte d. Deutsch. Pharmac. Gesellsch., IX. Jg., 1901, Nr 4, p. 186.

Glénard : *Recherches sur l'alcaloide de l'ipéc.* Ann. de Chim. et de Phys. (5), VIII, 233.

Gomez, A. B. : *Memoria sobre Ipecacuanha fusca do Brasil.* Lisboa, 1801.

Gordin : *Prüfung von Radix-Ipecacuanha.* Pharm. Ztg., XLVI. Jg., Nr 45, p. 451 (5. Juni 1901).

Gottstein : *Ueber die Wirk. d. Emet. auf die Respirationsorgane.* Breslauer ärztliche Zeitschr., 1881, Nr 15.

Grandval u. Lajoux : *Zur Bestimmung d. Emetin.* Journ. d. Pharm. et de Chim., 1893, 28 p., 99 ff.

Grasset u. Amblard : *Wirkung der Ipec. bei Kaltblütern.* Jahresber. für die ges. Medezin, 1881, p. 446.

Greenish : *Prüfung von 32 Proben von Ipecacuanhapulver.* Pharm. Journ., 17. Aug. 1895, p. 137; Pharm. Ztg., 1895, Nr 87, p. 706.

Guareschi : Einleitung in das Studium der Alkaloide, 1896, p. 527.

Guibourt : Histoire abrégée des drogues simples, II. Edit., T. I, p. 298; Histoire naturelle de drogues simples, T. III, p. 82 (1850).

— Journ. de Pharm. et de Chimie [4] T. IX, p. 167 und 241

Haeser, H. : Gesch. der Med., III, Aufl. 4, p. 428.

HARE : *Ueber die Kultur der Ipec.* Pharm. Journ. Transact. Ser. III, Nr 913, p. 534, cf. Arch. f. Pharm., XXVI. Jg., p. 226.

HARNACK, E. : Lehrbuch der Arzneimittellehre. Hamburg und Leipzig, 1883, p. 727.

— *Apomorphin.* Arch. für exp. Path. u. Pharm., II, p. 299; *Wirkung der Emetica auf die quergestr. Muskelsubst.*, ibid., III, p. 44.

HARRIS : The Lancet, 1890, 30. Aug.; Therap. Monatsh., 1893, p. 558.

HERBERGER u. JOROSIEWICZ : *Ueber Melonen-Emetin.* Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn. Pharmac. und Tox., XXII. Jg. 1887, p. 70.

HELLE & Co : *Emetingehalt.* Pharm. Post., 1892, No 43.

HELVETIUS, J. A. : *Remède contre le cours de ventre.* Paris, 1688.

— *Traité des maladies les plus fréquentes et des remèdes propres à les guérir.* Paris, 1727.

HENRY, M. : *Versuche in den Pariser Hospitälern.* Annal. de Chimie, LVII, p. 28 (1806).

HESSE : Pharm. Journ., LXI, p. 98.

HOLFERT, J. : *Der vegetabilische Arzneischatz der Vereinigten Staaten.* Ref. im Jahresber. über d. Fortschr. der Pharmacogn. Pharmac. u. Tox., XXIV. Jg., 1889, p. 119 ff.

HOLMES : *Ueber die Ipec. d. engl. Handels.* Pharm. Journ. Transact., 1893, p. 209.

HOOPER, D. : *Ueber den Wert der nicht offic, Teile der Ipec. Drugg.* Circul. 1892 durch Pharm. Centralh., 1893, 135.

— *Note on Ipecacuanha Cultivation in India.* Pharm. Journ., 1899, Nr 1505.

HUSEMANN, Th. : Handbuch der Arzneimittellehre. III. Aufl., Berlin, 1892, p. 281.

HUSEMANN, TH. u. A. : Handbuch der Toxikologie. Berlin, 1862, p. 542.

HUSEMANN, TH. u. A. u. HILGER. *Die Pflanzenstoffe in chem . phys., pharm. u. tox. Hinsicht.* II. Aufl., Berlin, 1884, p. 1360.

JACQUEMET : *Etude des Ipecacuanhas, de leurs falsifications et des substances végétales qu'on peut leur substituer.* Paris, 1889.

JOHNSON, A. L. : *Emetingehalt der Brechwurzel.* Ref. im Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn. Pharm. u. Tox., XXV. Jg , 1890, p. 157.

KANTHACK u. CADDY : The practitionner, May 1893, cf. Mercks Jahresber., 1892, p. 92; 1893, p. 74.

— *Ueber die therap. Wirkung der deemetin Ipec.* Virchow-Hirsch Jahresb. Jg. 94. I, p. 422.

KELLER, C. C. : *Wertbestimmung der Ipec.* Schweiz. Wochenschr. f. Pharm. durch Pharm. Ztg., 38, p. 23.

— *Verbindungsfähigk. des Emet. mit Chlorof.* Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm., 1892, p. 501.

KING : *Kulturversuche mit Ceph.-Ipec.* Pharm. Journ. and Transact., VIII, 385, p. 366, cf. Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn. Pharmac. u. Tox., XII. Jg., 1877, p. 68.

KIRKBY, W. : *Ueber die Rio-Ipecacuanha.* Pharm. Journ. and Trans. Ser. III, Nr 789, ref. im Arch. f. Pharm., Jg. XXIII, 989.

KLINSMANN : *De Emetino.* Berlin, 1823.

KOBERT, R. : *Ueber den Einfluss versch. pharmakol. Agentien auf die Muskelsubstanz.* Arch. für exper. Path. u. Pharm., XX, p. 22, 1882, cf. auch Schmidts Jahrb., 193, p. 11

— Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart, 1893, p. 346, 93.

— Berichte der D. Pharm. Gesellsch., XII, 1902, p. 82; Ther. Monhf., 1902, Aug.

KOTTMAYER, G. : *Emetinbestimmung der Ipec.* Pharm. Post., 1892, Nr 34 u. 35, auch Pharm. Centralh., 33, 584.

KREMEL, A. : *Die Bestimmung des Emetin.* Pharm. Post., 21, p. 151, cf. Arch. f. Pharm., XXVI, 419.

— *Grenzzahlen der Ipecacuanhatinctur.* Zeitschr. d. östr. Apoth.-Ver. 1896, 26.

KUNTZ-KRAUSE : *Beiträge zur Kenntnis des Emetins.* I. Mitteilung, Archiv f. Pharmacie, XXV, 1887, p. 461—97, und XXXII, 1894. p. 466—81.

KUNZE : Pharm. Waarenkunde, II (1830—1834), 218 u. Tab. XXX, Fig. 2.

LADENBURG : Handwörterbuch der Chemie, Bd. I, p. 299, f.

LAJOUX, H. : *Bestimmung des Emetins.* Journ. de Pharm. et de Chem., 1893, T. 28, 99—103, cf. Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn. Pharm. u. Tox., XXVIII, Jg. 1893, p. 483.

LASSAR-COHN : Arbeitsmethoden, III. Aufl., p. 491.

LECLÈRE : *Ueber Sirupus Ipecacuanhae.* Ref. im Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. und Tox., XXIV. Jg., 1889, p. 469.

LEFORT : *Vergleichende Untersuchung der Ipec. von Bras. u. von Neu-Granada.* Gaz. de Paris, 43, 1869, cf. Schmidt's Jahrb., 146, p. 135.

LEFORT u. WURTZ : *Mémoire sur la préparation et la composition de l'émétine.* Ann. de Chim. et de Physiol. [5] VIII, 277, cf. auch L'Union pharm., vol. 18, p. 170 u. Journ. de Pharm. et de Chim. 4. Ser., IX, p. 167 u. 241 ; ferner Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., Jg. IV, 1869, p. 64 ff., p. 310; XII. Jg., 1877, p. 427.

LE GRAS : siehe bei H. Haeser, Geschichte der Medizin, III. Aufl., Bd. II, p. 428.

LEIBNITZ, G. G. L. : *Relatio ad inclytam societatem Leopoldinam naturae curiosorum de novo Antidysenterico americano magnis successionibus comprobato.* Hannover, 1696. Op. omn. Genf, 1768, II., 2110.

LETTENBAUR, K. : *Ueber Anbauversuche d. Ceph.-Ipec.* Ber. der Pharm. Ges. durch Apoth.-Ztg., 1892. p. 296.

LEWIN : Lehrbuch der Toxicologie. II. Aufl., 1897, p. 312.

LIEBREICH u. LANGGARD : Compendium der Arzneiverordnung. IV. Aufl. Berlin, 1896, p. 233, 535.

LINDE u. GROSSMANN : Archiv, 223 (1885), 696.

LÖSCH : *Zur quantitativen Bestimmung von Alkaloiden in Pflanzen.* Pharm. Zeitschr. f. Russl. Jg. 18, p. 545, cf. auch Jahresber. über die Fortschr. der Pharmacogn., Pharmacie u. Tox., XIV. Jg., 1879, p. 165.

LYONS, A. : *Ueber die Wertbestimmung der Ipec.* Amer. Journ. of Pharmacie ref. durch Zeitschr. f. analyt. Chemie, XXVIII. Jg., p. 258.

MANDELIN : Jahresbericht, 1882, p. 246; 1883—1884, p. 320.

MASSON-FOUR, P. A. : Bullet. de Pharmacie, I, p. 161 (1809).

MENDINI, A. : *Ueber die Bestimmung des Emetins.* Bolletino chimico-pharm., 1895, 590.

MERCER, J. : *Ein Fall von Verfälschung pulverisierter Ipecacuanhawurzel.* Pharm. Journ. and Transact. Ser. III, Vol. 4, Nr 185, p. 569, cf. Jahresbericht über die Fortschr. der Pharmacogn., Pharm. u. Tox., IX. Jg. 1874, p. 104.

MERCK, E. : *Ueber Rohrzucker aus der Ipecacuanhawurzel.* Merck's Jahresbericht, 1894, p. 50; Archiv f. Pharmacie, XXIX, 169.

MEYER, A. : *Psychotria Ipecacuanha, Entwicklungsgeschichte.* Arch. f. Pharmac., XXI, 721; Lehrbuch des Drogenkunde, Artikel : Ipecac.

MEYER u. WILLIAMS : Arch. f. exp. Path. und Pharm., Band XIII. p. 80.

MÖLLER : *Ueber die Brauchbarkeit der Carthagena-Ipecacuanha.* Pharm. Post., 1890, Nr 16.

MOSSO : *Les ptomaines.* Turin, 1883, cf. Brunton, Handbuch der allg. Pharm. u. Therapie, Leipzig, 1893, p. 139.

MUNNS, H. E. : *Analyse der Asche der Ipecacuanha.* Jahresber. über die Fortschr. der Pharmacogn., Pharm. u. Tox., XXII. Jg., 1887, p. 155.

NELSON, B. E. : *Mikroskop. Prüfung des Ipecacuanhapulvers.* Merck's Jaresber., 15. X., 1896.

NEVINNY, J. : Allg. u. spez. Arzneiverordnungslehre. Leipzig u. Wien, 1900, p. 169, 526.

NOTHNAGEL u. ROSSBACH : Handbuch der Arzneimittellehre, V. Aufl., Berlin, 1884, p. 720.

D'ORNELLAS, A. E. : *Ueber phys. u. therap. Wirkung des Emetins.* Gaz. de Paris, 40, 41, 43. 1873.

OSWALD : *De Ipecacuanha et ejus principio emetico.* Wien, 1833.

PANDER, E. : *Beiträge zu dem gerichtl.-chem. Nachweis des Brucins, Emetins u. Physostigmins in tierischem Fleisch u. Geweben.* Diss., Dorpat, ref. in Virchow-Hirsch Jahresber., 1871, I, 373.

PAUL u. COWNLEY : *The Chemistry of Ipecacuanha.* Americ. Journ. of Pharmacy. Vol. 73, Nr 2 u. 3, 1901 ; cf. auch Pharm. Ztg., XLVI. Jg., 1901, Nr 29; Pharm. Journ. and Trans., 1894, 25, 181; 1895, 16, 690; 1896, 13, 48 ; 1902, Nr 1683.

PÉCHOLIER, G. : *Recherches expérimentales sur l'action de l'ipecacuanha.* Paris und Montpellier, 1862; Extr. du Montpell. med., 1862, Nov.-Dec., ferner Bull. de Thérap., LXVI, 295, Avril 1864; Compt. rend. de l'Ac. des sc. de Paris, T. LV, 1862, p. 771; Canstadt's Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacie, 1863, I, 210; Schmidt's Jahrb., 123, p. 163.

PELLETIER : Annales de Chimie et de Phys., T. IV, p. 172; Journ. de Pharm. et de Chimie [2], T. III, 1817, p. 145; T. IV, p. 322.

PENZOLDT, F. : Lehrbuch der klin. Arzneibehandlung. Jena, 1900, V. Aufl., p. 271.

PERREAU, H. : *Du traitement de la pneumonie et en particulier de l'action de l'ipéca en lavage dans cette maladie.* Dissertation, Paris, 29. Mai 1901; cf. British Medical Journal, Nr 2131 (2. Nov. 1901), p. 71, ff.

PICTET-WOLFFENSTEIN : Die Pflanzenalkaloide u. ihre chem. Konstitution. Berlin, 1900, p. 431.

PISO, G. : Historia naturalis Brasiliae, etc. Amsterdam, 1643.
— De Indiae utriusque re naturali et medica, 1658.

PODWYSSOTZKI : *Beiträge zur Kenntnis des Emetins in chem. und physiol.-tox. Hinsicht.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol., XI, 1879, p. 231.
— *Ueber das reine Emetin.* Pharm. Zeitschr. für Russl., XIX, 1888, p. 1; cf. Zeitschr. f. analyt. Chem., XIX. Jg., p. 481 ; Arch. f. Pharm., XVI, 290.

POEHL : *Ueber Reaktion u. Spektralanalyse des Emetins.* Pharm. Zeitschr. f. Russl., VII, 353.

POLICHRONIE, C. A. : *Etude expérimentale sur l'action thérap. et physiol. de l'ipecacuanha et de son alcaloide.* Paris, 1874.

POMET : Histoire générale des Drogues, I (1694), 47.

POWER : *Reaktion des Chlorkalks gegen Emetin.* Americ. Journ. of Pharm. Ser. 4, Vol. 49, p. 391 ; Journ. de Pharm. d'Alsace-Lorr., 1878, p. 159.

PRIEGER : *Ueber die Wirkung des Emetins auf die Respirationsorgane.* Rusts Magaz., Bd. 32, p. 182.

PROLLIUS : Hufel. Journal, 1834, Febr., 84.

PURSEL, R. C. u. GRAHAM, W. R. : *Alkaloidgehalt der Carthagena-Ipecacuanha.* American Journal of Pharmacy, Vol. 73, Nr 11 (Nov. 1901).

RANSOM, F. : *Ueber Ipecacuanha striata.* Pharm. Journ. and Trans., III. Ser., Nr 925, p. 787; cf. Arch. f. Pharmacie, XXVI, 465.

REICH : *Die Ipecacuanha.* Preisschrift, Jena, 1863; Archiv der Pharmacie [2], Bd. 113, 1863, p. 193.

RICHARD, A. : *Histoire natur. et medic. de diff. espèces d'Ipecacuanha.* Paris, 1820.

ROSENTHAL, M. : *Untersuchung und Beobachtung über eine Wirkung pulverförm. Substanzen auf d. menschl. Organismus.* Wiener Zeitschr. [med. Jahrb. XI], 1, p. 97, cf. Schmidt's Jahrb., 132, p. 162.

ROSSBACH, J. M. : *Ueber die Schleimbildung und die Behandlung der Schleimhauterkrankungen in den Luftwegen.* Festschr. zur Feier des 300jähr. Bestehens der Univers. zu Würzburg, Leipzig, 1882, F. C. W. Vogel.

RUNDQVIST, C. : *Ueber Vinum Ipecacuanhae.* Pharm. Ztg., Jg. 1901, Nr 44, p. 441. (1. Juni.)

SACHS, L. W. u. DULK, F. PH. : Handwörterbuch der prakt. Arzneimittellehre. Königsberg, 1833, II. Bd., 2. Abt., p. 484.

SCHILLING, A. J. : *Falsche ostindische Ipecacuanha.* Arch. f. Pharmacie, 1891, p. 581.

SCHMIEDEBERG, O. : Grundriss der Arzneimittellehre. Leipzig, 1883, p. 75.

SCHNEIDER, A. : *Prüfung gepulverter Ipecacuanha.* Amer. Drugg. and Pharm. Record, 1897, Nr 378, cf. Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., XXXII. Jg., 1897, p. 189.

SCHROFF, C. D. : Lehrbuch der Pharmakologie. Wien, 1856.

SCHUCHARD : Handbuch der allg. und spez. Arzneimittellehre. Braunschweig, 1858.

SCHÜTZ, E. : *Ueber die Einwirkung von Arzneistoffen auf die Magenbewegungen.* Arch. f. exper. Path. u. Pharm., XXI, 1886, p. 341.

SCOTT : *Ueber heftige asthmatische Anfälle bei gelegenheit des Stossens der Ipecacuanhawurzel.* Philosophical Transact., 1776, 66, p. 168.

SIEDLER, P. : *Ueber Ipecacuanha.* Ber. d. D. Pharm. Ges., XII, 1902, p. 78.

STEWART : *Acht Analysen von Ipecacuanhapulver nach der Methode Dragendorff.* Amer. Journ. of Pharm. Vol. 48, Nr 8, p. 398.

STOKVIS, B. J. : Leçons de Pharmacothérapie. Haarlem u. Paris, 1896, II, p. 170.

STRUMPF, F. L. : System. Handbuch der Arzneimittellehre. Berlin, 1855, Bd. II, p. 140.

TAPPEINER : Lehrbuch der Arzneimittell. II. Aufl., Leipzig, 1895, p. 125.

THAMHAYN : *Ueber die Wirkung des Emetins auf das Auge.* Journ. of Pharmacodyn., I, 397.

TSCHIRCH, A. : *Verschiedene Ipecacuanhasorten auf der 1886er Südamerik. Ausstellung von Drogen, Medicinalwaren und Medicamenten,* ref. im Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., XXII. Jg., 1887, p. 3.

TSCHIRCH u. LÜDTKE : *Ueber Ipecacuanhasorten.* Arch. f. Pharmacie, XXVI, 441.

UMNEY, J. C. : *Rohrzuckergehalt der Ipec.* Pharm.-Journ. and Trans., 3, XX, 253.

VALENTINI : *De Ipecacuanha.* Giessen, 1698, cf. Haller, Bibl. bot., I, 6, 50.

VARGES, J. : *Beitr. zur Bereitung von Abkoch. u. Aufgüssen in d. Apoth.* Apoth.-Ztg., 1902, Nr 15.

VERADINI : *Studi clinico-esperimentali sull'azione della radice d'ipecacuanha, dell'emetina, dell'acido ipec.* Bologna, 1887.

VOGL : Commentar zur össterr. Pharmakopöe, 1880, p. 317.

— *Ueber die verschiedenen Ipecacuanhasorten.* Zeitschr. d. östr. Apothekervereins, V, 461 und X, 733.

WARDEN, C. J. H. : *Ueber die therap. Anwendung der durch Mayers Reagens mit Alkaloiden erhaltenen Niederschläge.* Pharm.-Journ. and Trans., 1891, 1087, 960, cf. Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., XXVI. Jg., 1891, p. 489.

WARNECKE : *Aschgehalt der Ipecacuanha.* Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., XXI, Jg., 1866. p. 2.

WEDDELL : *Ueber Cephaelis-Ipecacuanha.* Journ. de Pharm. et de Chim., XVI, 33; cf. Jahresber. über d. Fortschr. in der Pharmacie in allen Ländern, 1849, p. 50.

WEYLANDT : *Vergl. Untersuchung über Veratrin, Emetin, u. s. w.* Eckhard's Beiträge zur Anat. u. Physiol., Bd. V, 1869, p. 27—71.

WEYNTON : *Ipecacuanhakultur in Assam.* Ref. im Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., XXII. Jg., 1887, p. 9.

WILD, ROB. B. : *The pharmacology of the Ipecacuanhaalkaloids.* Lancet, II, 1895, 23 Nov., cf. Schmidt's Jahrb., 251, p. 124 und Pharm. Journ., 1902, Nr 1683.

WILLIGK : *Ueber Ipecacuanhasäure.* Journ. pract. Chem., 51, p. 404.

WOODHULL, A. : *Studies, chiefly clinical, on the non emetic use of Ipec.* Philadelphia, 1876.

— *Ipecacuanha in cholera.* Philadelph. med. Times, 1884, p. 873.

ZINOFFSKI, O. : *Ueber die Bestimmung des Emetingehalts der echten, offiz. Brechwurzel.* Pharm. Zeitschr. f. Russl., XI, 43; cf. Zeitschr. f. analyt. Chem., XXII, 323; Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., VII. Jg., 1872, p. 86.

Es folgen die Angaben ohne Namensnennung der Autoren :

Bericht aus dem Calcutta botanic garden über Kultur der Ipec., nach Pharm. Journ. and Trans., Vol. 5, Ser. III, Nr 231, p. 431; Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn. u. Tox., IX. Jg., 1874, p. 104, VII. Jg., 1872, p. 86, XI. Jg., 1876, p. 124.

Anbau der Ipecacuanha in Californien. Jahresber. über d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., 18./19. Jg., 1883/84, p. 25.

— *Verfälschung.* Ibidem, p. 242, 320.

Radix Ipecacuanhae decmetinisata pulverata. Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., 27. Jg., 1892, p. 178 ff.

Anpflanzung der Ipec. im bot. Garten zu Buitenzorg. Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn., etc., XXX. Jg., 1895, p. 3.

Ipecacuanha, ihr Vorkommen und ihre Gewinnung, Verfälschung mit Polygalawurzeln. Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn., etc., 33. Jg., 1898, p. 190.

Ipecacuanhasäure. Jahresbericht über die Fortschr. in der Pharmacie in allen Ländern im Jahre 1850, p. 18.

Ueber die phys. Wirkung des Emetins. Virchow-Hirsch, Jahresber., Jg. 73, I, 395, Jg. 78, I, 426, Jg. 69, I, p. 364, Jg. 71, I, p. 353, Jg. 74, I, p. 500.

Toxische Wirkung des Emetins. Virchow-Hirsch, Jahresber., Jg. 69, I, 364.

Wirkung des Emetins auf das Froschherz. Virchow-Hirsch, Jahresber., Jg. 81, I, p. 446.

Brasilianische Ipecacuanha. Schmidt's Jahrb., 146, p. 135.

Darmbewegung bei Gebrauch von Ipec. Schmidt's Jahrb., 144, p. 124.
Wirkung der Ipec. auf die Gallenabsonderung. Schmidt's Jahrb., 177, p. 72.
Ipecac. bei Keuchhusten als Abortivmittel. Schmidt's Jahrb., 194, p. 290.
Einwirkung der Ipec. auf die Körperwärme bei Typh. abdom. Schmidt's Jahrb., 207, p. 93.
Prüfung der Radix-Ipecacuanha. Apotheker-Ztg., Jg. 1901, Nr 74, p. 652.
Ueber den Wert der Carthagenaipecacuanha neben der Rioipecacuanha. Pharm. Post, XXXIV. Jg. (1901), Nr 16, p. 202.
Ueber Ipecacuanhatinctur, nach W. Dulière. Pharm. Zeitung, Jg. 1901, Nr 8.
Carthagena-Ipecacuanha als Ersatz für die officinelle Radix-Ipecacuanhae (Rio). Pharm. Ztg., XLVI. Jg. (1901), Nr 9.
Alkaloidgehalt der Carthagena-Ipecacuanha. Helfenberger Annalen, 1900, Bd. XIII.
Streit des Lond. Chemist and Druggist und Hamburger Grossfirmen wegen korrekter Angabe des Emetingehalts bezw. Alkaloidsgehalts der Radix-Ipec. Pharm. Ztg., XLVI. Jg., Nr 90 (9 Nov. 1901), p. 895.
Ueber eine falsche Ipecacuanhawurzel. Apoth.-Zeitung, Jg. 1901, Nr 85.

NACHTRAG.

Während des Abdruckes dieser Arbeit wurden mir noch folgende wichtigen Publikationen zugängig :

Maurel : Compt. rend. de la soc. de biolog., 1901, p. 862. 877, 977, 996 und 1125. Lokale Anästhesie nach subkutaner Einspritzung von salzs Emetin beim Kaninchen.
G. Frerichs und N. de Fuentes Tapis : *Wertbestimmung der Ipecacuanhawurzel.* Arch. der Pharmazie, Bd. 240, 1902, Heft 5 u. 6. (Diese Arbeit ist hinsichtlich der Alkaloide geradezu erschöpfend.)
Neue Arbeiten über Ipecacuanha-Alkaloide, Pharmac. Ztg., 1902, p. 799 (vom 8 Okt.).

Es sei mir zum Schlusse gestattet, meinem hochgeschätzten Lehrer, Herrn Prof. Dr R. Kobert, für das rege Interesse, das er mir und meiner Arbeit zu jeder Zeit in so überaus reichem Masse entgegengebracht hat, auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Rostock, Oktober 1902.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Johns Hopkins Universität Baltimore, Md.

Ueber die Toxicität des wirksamen Princips der Nebennieren.

von

Dr Samuel Amberg,
Instructor in Pediatrics, J. H. U.

I.

Einer Reihe von Autoren, die mit Nebennierenextracten verschiedener Tiere arbeiteten, war es aufgefallen, dass diesen Extracten eine hochgradige Giftigkeit innewohnt. Da die einschlägige Literatur in beinahe erschöpfender Weise in der vorzüglichen Monographie von Hultgren und Andersson (1) berücksichtigt ist, können wir uns mit dem Hinweis auf einige der bedeutenderen neueren Untersuchungen begnügen, die in den Arbeiten von Gourfein (2), Gluzinski (3), Dubois (4), Vincent (5), Hultgren und Andersson enthalten sind. Dagegen liegen nur spärliche Mitteilungen vor über die Giftigkeit der in mehr oder weniger reiner Form isolierten blutdrucksteigernden Substanz der Nebennieren, für die wir im folgenden den Namen des Epinephrin und seiner Modificationen adoptieren.

In einer seiner ersten Mitteilungen hat Abel (6) das Epinephrin als eine besondere unbeständige basische Substanz von der Formel $C_{17}H_{15}NO_4$ beschrieben. Zu dieser Substanz gelangte Abel auf dem Wege der Benzoylierung mit darauffolgender Spaltung der so erhaltenen Benzoylverbindung. Später (7) jedoch stellte es sich heraus, dass die zur Spaltung

(1) Studien zur Physiol. u. Anat. der Nebennieren. Leipzig, 1899.
(2) Comptes rendus de l'Acad. des Sc., 1895, vol. 121, p. 311.
(3) Wiener klin. Wochenschrift, 1895, p. 251.
(4) Comptes rendus de la soc. de biol., 1896, p. 14.
(5) Journal of Physiology, vol. 22, p. 111.
(6) Hoppe-Seyler's Zeitschrift für phys. Chemie Bd. 28.
(7) Johns Hopkins Hospital Bulletin, Nov. 1901.

der Benzoylverbindung angewendeten Methoden nicht vermocht hatten eine hartnäckig zurückgehaltene Benzoylgruppe zu entfernen. Nach Abzug dieser Benzoylgruppe C_6H_5CO und Restitution des durch sie verdrängten Wasserstoffatoms gelangt man zu der Formel $C_{10}H_{11}NO_3$ als Ausdruck für die procentische Zusammensetzung des alkaloidartigen Epinephrins. TAKAMINE (1) und ALDRICH (2) stellten eine Substanz dar, die sich von ABEL's Epinephrin in scharfer Weise dadurch unterscheidet, dass sie nicht mit Alkaloidreagentien fällbar ist. TAKAMINE's Substanz wurde aus frischem concentriertem wässrigem Drüsenextract durch Ausfällung mit Ammoniak erhalten, nachdem ABEL gezeigt hatte, dass das Epinephrin oder besser Monobenzoylepinephrin aus Lösungen, die durch Spaltung seiner Benzoyl- oder Acetylverbindung gewonnen waren, durch Ammoniak ausgefällt wird. TAKAMINE hat seinem Product den Namen Adrenalin gegeben und ihm die Formel $C_{10}H_{15}NO_4$ zugeteilt, während ALDRICH durch Analyse der unzweifelhaft identischen Substanz zu der Formel $C_9H_{13}NO_3$ gelangte. In letzter Zeit hat nun ABEL (3) ein dem Adrenalin identisches Product vermittelst seines Zink-Ammoniakprocesses dargestellt und hat ferner die interessante Thatsache festgestellt, dass das sogenannte Adrenalin durch einfaches lösen in concentrierter Salzsäure glatt in Epinephrin übergeführt werden kann. Auf diese Weise gewinnt das Adrenalin eine alkaloidartige Natur und die Fähigkeit zur Bildung luftbeständiger Salze. Des weiteren wird dann die auf diese Weise umgelagerte Verbindung durch Ammoniak nicht mehr als krystallinischer sondern als ein amorpher sich rasch oxidierender Körper ausgefällt. Es ist demnach ersichtlich, dass zwischen dem Epinephrin und dem in den Handel gebrachten Adrenalin eine sehr nahe Verwandtschaft bestehen muss. Analysen, die augenblicklich in ABEL's Laboratorium ausgeführt werden, sollen wo möglich dieses Verhältniss klären. Die früheren Arbeiten ABEL's, die offenbare nahe Verwandtschaft der in Frage stehenden Substanzen, sowie die Thatsache, dass die von TAKAMINE und ALDRICH aufgestellten Formeln mindestens ebensoweit von einander abweichen als sie von ABEL's Formel differieren, lassen es uns gerechtfertigt erscheinen, für die wirksame Substanz der Nebennieren den Namen Epinephrin beizubehalten (*).

(*) In dieser Hinsicht können wir dem Versuche ALDRICH's (4), der einen principiellen Unterschied des Adrenalin und Epinephrin auf ihrem Reductionsvermögen der FEHLING'schen Lösung basieren will, keine zu grosse Bedeutung beimessen, umso-

(1) American Journal of Pharmacy. Nov. 1901, Nr 11, p. 523.

(2) American Journal of Physiology, vol. 5.

(3) Johns Hopkins Hospital Bulletin, Febr.-March 1902.

(4) American Journal of Physiology, July 1902.

Die Angaben über die Toxicität der isolierten Substanz sind enthalten in den Arbeiten von v. FÜRTH (1), GERHARDT (2), ABEL (3), HERTER und RICHARDSON (4) und HERTER (5). Die Einwände von MOORE und PURINTON (6), dass die bis dahin isolierten Substanzen Suprarenin und Epinephrin nicht das wirksame Princip der Drüsen darstellten, da ihre Wirkung dem der Rohextracte nachstehe, sind von HUNT (7) in Bezug auf Epinephrinsulfat, von v. FÜRTH (8) in Bezug auf seine Eisenverbindung widerlegt worden. Die Wirkung des Epinephrins ist nach HOUGHTON (9) 600—800 mal stärker als die des Rohextracts. Eine Untersuchung über die Toxicität des wirksamen Princips der Nebennieren schien umsomehr geboten, als die unter dem Namen des Adrenalin in den Handel gebrachte Modification des Epinephrin in Bezug auf ihre therapeutische Wertigkeit von TAKAMINE (10) folgendermassen beschrieben wurde, « it is non irritating, non poisonous, non cumulative and without injurious properties ».

Unsere Untersuchungen wurden an Hunden angestellt, denen ein Epinephrinlösung intravenös, intraperitoneal oder subcutan injiciert wurde. In einem Falle wurde die Lösung in den Spinalcanal eingespritzt. Zur Verwendung kam entweder das käuflich bezogene nach TAKAMINE dargestellte Präparat oder ein von ABEL in reinerer Form vermittelst seines Zinkprocesses gewonnene. In zwei Experimenten wurde Epinephrinsulfat gebraucht. Die Lösungen wurden so bereitet, dass eine gewogene Menge der Substanz in der theoretischen Menge Salzsäure (18,5 mgr. HCl auf 100 mgr. Substanz, TAKAMINE) gelöst wurde. Manchmal war etwas mehr Salzsäure nötig, um eine schwachsaure Reaction zu erzielen. Dann wurde etwas physiolog. Kochsalzlösung zugesetzt, mit Sodalösung genau neutralisiert und mit physiolog. Salzlösung die gewünschte Verdünnung

---

weniger als ABEL (11) gezeigt hat, dass das Epinephrin wie es in der Drüse vorkommt leicht so modificiert werden kann, dass es alkalische Kupferlösungen reduciert.

(1) Hoppe-Seyler's Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. 26, S. 105.
(2) Archiv für experimentelle Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 178.
(3) Hoppe-Seyler's Zeitschrift für phys. Chemie. Bd. 28.
(4) Medical News. Febr. 1, 1902.
(5) American Medicine. May 10. 1902.
(6) Pflüger's Archiv, Bd. 81, S. 483.
(7) American Journal of Physiology, vol. 5, p. VII.
(8) Beiträge zur chem. Phys. u. Pathol. Hofmeister, Bd. 1, 1901, S. 246.
(9) Journal of the American Medical Association. Jan. 1902, p. 152.
(10) American Journal of Pharmacy. Nov. 1901, Nr 11, p. 523.
(11) Johns Hopkins Hospital Bulletin, Nov. 1901.

hergestellt. Die zur Verwendung kommende Salzsäurelösung war ebenfalls mit physiolog. Salzlösung hergestellt. Die Lösungen des käuflichen Präparates hatten immer mehr oder weniger Sediment, das jedoch niemals eine nennenswerte Menge ausmachte, z. b. war das Gewicht des getrockneten Sediments einer Lösung von 517,7 mgr. in 18,0 c.c. 4,6 mgr. Das von ABEL nach seiner Methode dargestellte und merfach umkrystallisierte Präparat löste sich manchmal vollständig, manchmal hinterliess es ein ganz unbedeutendes Sediment. Dieses Präparat war vielleicht etwas mehr activ als das des Handels, jedoch konnte es sich nur um minimale Unterschiede handeln.

Zur intravenösen Injection wurden nur filtrierte Lösungen verwendet. Vor der Injection wurden die Lösungen kurz aufgekocht. Die Venencanüle und die Spritze wurden kalibriert, sie waren in allen Experimenten dieselben, so dass der in ihnen zurückbleibende Rest, wenn nicht mit Salzlösung nachgespült, in Abrechnung gezogen werden konnte. In den Fällen in denen das Tier mit dem Kymographion verbunden wurde, führte die rechte Carotis zum Quecksilbermanometer. Die Trachea war mit einem MAREY'schen Tambour verbunden.

Intravenöse Injection.

Dass intravenöse Injectionen von Nebennierenextract rasch den Tod des Tieres nach sich ziehen können, wurde besonders von GLUZINSKI l. c. betont. Auch BLUM (1) unter anderen, sah Tiere unter stürmischen Erscheinungen zu Grunde gehen. HULTGREN und ANDERSSON l. c. berichten ebenfalls die tötliche Wirkung intravenöser Injectionen. OLIVER und SCHÄFER (2) geben in Fig. 18 die Reproduction einer Curve, in der auf der Höhe des Drucks plötzlicher Abfall zur Anschauung kommt. Von Interesse sind ferner die Beobachtungen, die ABEL (3) berichtet. Sie betreffen Tiere, die nach vorhergegangener Chloroformasphyxie, auf Extractinjectionen mit einem Fall des Blutdrucks auf Null reagierten. Diese Beobachtungen wiederholten sich letzten Winter im Curse nur dass diesmal Epinephrinlösungen verwendet worden waren. Auch GERHARDT l. c., der mit Suprarenin experimentierte, sah in zwei Fällen, in denen das Herz vorher geschwächt war, auf der Höhe des Drucks die Pulse klein und frequent werden und kurze Zeit darauf, ohne vorherige Drucksenkung, das Herz

(1) Deutsches Archiv für klin. med. Bd. 71 S. 146.
(2) Journal of Physiology. Vol. 18.
(3) HOPPE SEYLER's Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 28, S. 348.

dauernd stillstehen. Unsere Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

Nr I. — Hündin, 6,75 kgr. Chloroformnarcose. Asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULSFREQUENZ in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	124	24	4	
Inject. 19,08 mgr. = 2,82 pro kgr. Dauer ca. 25 Sec.	170	15	5	In den ersten 10 Sec. des Effectes.
	190	10 unregelm.	3	In nächsten 10 Sec.

In den folgenden 25 Secunden wurde die Arterie abgeklemmt, da die Manometerfeder mit der Respirationsfeder in Conflict geriet. Nach Wiederherstellung der Verbindung war der Druck auf 38 gesunken. In den folgenden 30 Secunden sank der Druck weiter auf 28 mit 21 unregelmässigen Pulsen. Die Atmung hatte in demselben Zeitraum eine Frequenz von 21, war zuerst rascher und ausgiebig, dann langsamer und schwächer, um ziemlich plötzlich stillzustehen. Der Druck fiel rasch zum Nullpunkt. Künstliche Atmung und Herzmassage waren erfolglos. Exitus ca. 75 Sec. nach Eintritt des Effekts.

Nr II. — Hund, 8,93 kgr. Chloroform narcosis, asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULSFREQUENZ in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	114	25	11	
nj. 20,58 mgr. = 2,3 pro kgr. Dauer ca. 5 Sec.	Höchster 132; am Ende der 10 Sec. 100	12 schwach	10 schwächer	
n folgenden 10 Sec.	38	11	12 schwach	
» »	32	12	11 sehr schwach	
» »	sinkt allmählich zum	6 unregelm. schwach	zu schwach registriert nicht	Vagi durchtrennt.
» »	Nullpunkt	9 unregelm. schwach	6 tiefe Atem züge	
» »	0	0	0	Künstl. Atmung; Herz massage; Atropin Inj.

Exitus ca 60. Secunden nach Eintritt des Effekts

Nr III. — Hund, 3,85 kgr. Chloroformnarcosis. Asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULSFREQUENZ in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	124	14	11	
Erste Inject. 13,875 mgr. — 3,6 pro kgr. Dauer ca. 9 sec.		6	7	
In folgenden 10 Sec.	192	8	11	
	ca. 192	7	7	
ca. 60 Sec. nach Eintritt der Wirkung.	höchster Druck 220	ca. 19 unregelm.	9 unregelm.	
ca. 80 Sec. nach I. Wirkung.	Fall			
In folgenden 10 Sec.	Begin 192 Ende 96	ca. 10 unregelm.	Feder fängt sich über der Rolle	Der Druck fällt beinahe zum Nullpunkt Die Vagi werden durchschnitten. künstliche Atmung eingeleitet und das Herz massiert. ca. 10 Min. von der I. Wirkung u. 7 von der künstl. Atmung Anstieg des Drucks über die Norm. Später Atmung in einzelnen krampfhaften Atemzügen
» »	60	ca. 11	12, schwach	
	44	sehr unregelm.	5, tief dan plötzl. Stillstand	
ca. 13 min. nach tiefen Fall des Drucks.	160	36 in 10 Sec.	Einzelne seltene Atemzüge.	
ca. 33 min. nach collaps.	110	ca. 31; Atemzüge von Einfluss	1	
Zweite Inject. 16,28 mgr. — 4,23 pro kgr.	106	32	0—1	
Nach ca. 3 min.	108	28	0—1	
Nach einiger Zeit (ca. 5 Min.) nach Injection.	30	sehr unregelm. langsamer	Die Atmungsfreq. hatte abgenommen bis zum dauernden Stillstand	Künstliche Atmung.

Die Künstliche Atmung brachte den Druck zunächst auf seine Höhe, vor der zweiten Injection, er sank jedoch bald, um sich für eine lange Zeit auf etwa derselben Höhe zu halten, wobei er grossen Schwankungen ausgesetzt war, von 78—48 mm. Hg. Der Puls war schwach und sehr unregelmässig. Eine III Injection von 18,5 mgr. = 4,8 pro kgr. hatte weiter keine besondere Wirkung. Ebenso war eine IV Injection von 37,0 mgr. = 9,61 pro kgr. wirkungslos. Nach der V Injection von 92,5 mgr. = 24,02 pro kgr. vor welcher der Druck zwischen 60 und 40 mm. geschwankt hatte, erreichte er noch einmal einen Höhepunkt von 84 (nach

ca. 2 Min.) um dann für einige Zeit zwischen 70 u. 40 zu schwanken. Danach folgte ein ganz allmähliches Absinken des Drucks, wobei der langsam gewordene unregelmässige Puls eine Frequenz von ca. 13 in 10 Secunden aufwies.

Etwa 2 Stunden nach der ersten Injection erreichte der Druck den Nullpunkt, nachdem kurz zuvor die künstliche Atmung sistiert worden war.

Nr IV. — Hund, 9,92 kgr. Chloroformnarcosis. Asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	84	24	19	
Erste Inj. 20,0 mgr. = 2 mgr. pro kgr. Dauer der Inject. 7 Secunden	92	34	14 schwächer	Relativ langsames Ansteigen des Drucks mit bedeutenden Schwankungen u. unregelmässigem Puls.
ca. 3 Min. nach 1. Wirkung	schwankt zw. 226 u. 190	16	10	Später Respirations-Stillstand. Künstliche Atmung.
	140	ca. 40 Diese Frequenz hielt nicht lange an. Später unregelm. langsamer Puls	18 spontane Atmung	
ca. 45 Min. nach 1. vor der 2. Inj.	zw. 146 u. 110	15 unregelm.	18	
Zweite Inj. 27,2 mgr. = 2,74 pro kgr. nach ca. 30 Sec.	146	Manometer kann nicht folgen sehr unregelm.		
	134	28 unregelm. u. grösser	24	
ca. 15 Min. nach Injection	142	23	19	

Das Kymographion wurde angehalten, der Hund erhielt sehr wenig chloroform und hatte für etwa 10 Min. gar keines mehr bekommen, wenn plötzlich ca. 1 ½ h. nach Beginn des Experiments unter einigen krampfhaften Atemzügen der Tot eintrat. Der Druck war bis dahin nur unwesentlich gesunken.

Nr V. — Hund, 5,43 kgr. Aethernarcose; nicht asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	154	36	16	
Erste Inj. 19,47 mgr. = 3,58 pro kgr. Dauer 5 Sec	Die Manometer feder stieg über die Rolle	Pulse von grosser Schlagweite	registriert nicht	
50 Sec. nach Inj.	zw. 222 u. 188	12 grosse Schlagweite	etwas schwächer u. langsamer nach einigen tiefen Atemzügen	
80 Sec. nach Inj.	zw. 234 u. 192	12 grosse Schlagweite	erholt sich etwas	
Vor der 2. Inject.	zw. 254 u. 186	12	12 schwächer als vor der Inject.	
Zweite Inject. 32,45 mgr. = 6,16 pro kgr. nach 10 Sec.	zw. 250 u. 180	13	15	
Vor der 3. Inject.	234	25 unregelmässig; Manometer folgt nicht exact	14	
Dritte Inject. 65,91 mgr. = 12,17 pro kgr. nach 20 Sec.	234	27	10	
ca. 1 Min. 45 Sec. nach Inj.	220 ende 116	25 in 6 Sec. = ca. 41 in 10 Sec.	7	

Der Druck fiel von jetzt an etwas langsamer zum Nullpunkt, während die Atmung nach ca. 70 Secunden vom Eintreten des plötzlichen Abfallen des Drucks gerechnet, wenn auch ziemlich unregelmässig, fortbestand. Künstliche Atmung und Herzmassage erfolglos. Exitus etwa 20 Min. nach Beginn des Experiments.

Nr VI. — Hündin 4,44 kgr. Chloroformnarcosis, nicht asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	112	26	18	
Erste Inj. 22 mgr. = 4,95 pro kgr. Dauer 10 Sec. nach 30 Sec.	170	registrierte nicht	18 schwächer	
Nach ca. 3 Min.	höchster 204	unregelmässig mit grosser Schlagweite		
ca. 4 Min.	zw. 184 u. 166	12 unregelm.	13	
Vor 2. Inj. nach ca. 8 1/2 Min.	zw. 162 u. 120	12	11	
Zweite Inject. 32,12 mgr. = 7,23 pro kgr. nach ca. 60 Sec.	132	ca. 32	13	
Nach Entfernung eines Coagulums vor 3. Inj. nach 7 Min.	110	21	7	
Dritte Inject. 43,12 mgr. = 9,71 pro kgr.			steht still nach einiger Zeit. Künstliche Atmung	Zunächst kein Effect. Dann Atmungstillstand mit leichter Drucksenkung, die unter künstlicher Atmung einem Anstieg das Feld räumte.
Nach ca. 2 Min.	136	20		
Nach ca. 3 Min.	150	Coagulum		
Vor 4. Inject. nach 12 Min.	60	18 schwach	12 spontan	
Vierte Inj. 66 mgr. = 14,86 pro kgr. nach ca. 1 1/2 Min.	40	unregelm. schwach	nach kurzer Zeit Stillstand	Künstl. Atmung. Druck steigt auf 122.
Nach 6 1/2 Min.	124	ca. 38 Manometer kann nicht folgen	6 spontan	

Coagulum in canüle; Künstliche Atmung, Vagi durchtrennt. Nach Entfernung des Coagulums, mittlerer Druck, ca. 44, mit ziemlichen Schwankungen. Der Puls war sehr unregelmässig, langsamer. Der Druck schwankte für lange Zeit zwischen 48 und 28 Mm. Vagusreizung hat keinen Effekt. Mit unregelmässigen Schwankungen erreicht der Druck den Nullpunkt etwa 30 Min. nach der letzten Injection. Die Atmung stellte sich wieder ein, war aber schwach und hatte grosse Pausen zwischen den einzelnen Atemzügen. Noch kurz vor dem Tode einige tiefe Atemzüge.

Nr VII. — Hündin, 12,5 kgr. Aethernarcose, nicht asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	172	33	17	
Erste Inj. 70,76 mgr. = 5,66 pro kgr. Dauer 4 Sec.	Manometerfeder über Papier		schwächer	Die I. Inj. in 2 Abteilungen von 4,61 u. 1,05 mgr. pro kgr. Die 2 Abteilung = dem Rest in Spritze und Canüle, der mit phys. Salzlösung nach ca. 1 min. nachgespült wurde.
ca. 70 Sec. nach Inj.	zw. 252 u. 230	34	19 schwächer	
ca. 1 Min. 40 Sec. nach Inj.	zw. 230 u. 218	21 unregelm.	15	
ca. 4 Min. nach Inj.	230 mittlerer	26 unregelm.	8	
ca. 10 Min. nach Inject.	220	35	10	
ca. 13 Min. nach Inject.	208	ca. 45	10	
Vor der 2 Inj. ca. 16 Min. nach 1 Inj.	108	ca. 42	9	
Zweite inject. 82,57 mgr. = 6,65 pro kgr. ca. 1 Min. 40 Sec. nach 2 Inj.	186	ca. 44	9	Eine Verlängerung der Exspirationsphase, die schon vorher angedeutet war, trat jetzt mehr und mehr hervor.
ca. 3 Min. nach 2 Inj.	150	28 unregelm.	3	
ca. 7 Min. nach 2 Inj.	106—98	17 unregelm.	3	

Von hier an fiel der Druck in etwa 3 Minuten zum Nullpunkt. Künstliche Atmung wurde eingeleitet, bevor die Respiration in völligen Stillstand eingetreten war. Thorax wurde geöffnet, das Pericard durchtrennt und das Herz massiert, das in Diastole still stand. Ein kurzdauerndes Muskelflimmern war der Erfolg.

Nr VIII. — Hund, 7,05 kgr. Chloroformnarcose; nicht asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTRRIELLRR DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	114	23	10	
Erste Inj. 22,03 mgr. = 3,12 pro kgr. Dauer 4 Sec. nach ca. 30 Sec.	182	31	10 oberflächlich	Der Anstieg mit unregelm. kleinen Pulsen, dann folgen einige grosse Druckschwankungen. Langsamer Puls.
Nach ca. 2 Min.	höchster Stand 220 kurz zuvor 138	unregelm.	oberflächlich	
Nach 2 Min. 30 Sec.	zw. 197 u. 154	9 unregelm.	12	Plötzlicher Umschlag in schnellen kleinen Puls. Manometer folgt nicht genau.
Nach 3 Min. 30 Sec.	188	ca. 50	11	
Vor 2 Inj. ca. 13 1/2 Min. nach 1 Inj.	108	ca. 35 schwach undeutlich	8	
Zweite Inject. 27,38 mgr. = 3,88 pro kgr. nach ca. 27 Sec.	106	ca. 40	7 etwas tiefer	
ca. 1 1/2 Min. nach II.	102	ca. 38	7 etwas tiefer	Die Pulse wurden etwas unregelm. für einige Zeit, Gruppen von sehr kleinen raschen Pulsen wechselten ab mit etwas grösseren u. langsameren. Dann folgten langsame u. unregelm. Pulse zum Teil mit grosser Schlagweite.
ca. 10 1/2 Min. nach II vor III.	zw. 146 u. 98	13 unregelm.	8 schwächer	
Dritte Inject. 23,26 mgr. = 3,3 pro kgr. nach 1 1/2 Min.	114	24 unregelm.	8 sehr oberflächlich	Höchster Druck 166.
ca. 3 Min. nach III.	160	26	6	
ca 5 Min. nach III vor IV.	124	19 sehr unregelm.	5	
Vierte Inj. 66,91 = 9,49 mgr. pro kgr.				

Nach der letzten Injection wurde die Atmung allmählich seltener. Die Druckcurve ist grossen unregelmässigen Schwankungen unterworfen. Sie fällt in ca. 8 Min. nach der Injection erst unbedeutend, um dann rasch in nicht ganz 1 Minute den Nullpunkt zu erreichen. Der Puls war sehr unregelmässig. Mit dem plötzlichen Sinken des Drucks trat Respirationsstillstand ein. Künstliche Atmung, Vagotomie und Herzmassage erfolglos,

Nr IX. — Hündin, 6,7 kgr. Chloroformnarcose; nicht asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	62	15	8	
Erste Inject. 10,76 mgr. = 1,6 pro kgr. Dauer 3 Sec.	registriert nicht	registriert nicht		
Nach ca. 2 Min.	114	10	10	
Nach ca. 8 1/2 Min. vor II.	96	34	10	
Zweite Inject. 13,87 mgr. = 2,07 pro kgr.	160 u. 126	11	12 oberflächlicher	grosse Pulse gefolgt bei kleinen.
Nach ca. 5 1/2 Min. vor III.	zw. 154 u. 116	10 unregelm.	12	
Dritte Inject. 19,125 mgr. = 2,85 pro kgr. nach 1 Min.	zw. 170 u. 136	10 etwas unregelm.	16	Coagulum in Canüle.
Nach 10 Min. vor IV.	92	26	4	
Vierte Inject. 23,96 mgr. = 3,57 pro kgr. nach 20 Sec.	zw. 140 u. 80	9 einige kleine Pulse	3	
30 Sec.	zw. 140 u. 82	7 grosse Schlagweite	3	
Nach 6 Min.	zw. 146 u. 102	12 unregelm.	4	
Nach 14 Min. vor V.	zw. 132 u. 96	17	3	
Fünfte Inject. 55,59 mgr. = 8,29 pro kgr. nach ca. 60 Sec.	zw. 96 u. 46	6 regelm. grosse Schlagweite	0 künstl. Atmung	Druck sinkt. Erholt sich jedoch wieder.
Nach ca. 6 Min.	zw. 136 u. 106	12	künstl. Atmung	
Nach ca. 20 Min.	64	19 klein		
Nach ca. 30 Min.	44	18		

In diesem Stadium thorax geöffnet und Herz blosgelegt. Es zeigte noch regelmässige schwache Contractionen, das Herz wird herausgenommen und die regelmässigen Contractionen dauern noch für eine kurze Zeit an, sie werden rasch unregelmässig, um schliesslich aufzuhören, während der Herzmuskel auf Reiz noch mit Contraction reagiert. Kurz zuvor war der linke Nervus ischiadicus freigelegt und elektrisch gereizt worden. Er reagierte gut.

Nr X. — Hund, 5,45 kgr. Chloroformnarcose; asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	90	19	9	
Erste Inj. 6,5 mgr. = 1,19 pro kgr. nach 50 Sec.	zw. 180 u. 152	10 grosse Schlagweite	10 oberfl. verl. Exspiration	Grosse Drucksschwankungen.
Nach ca. 2 1/2 Min.	zw. 220 u. 146	9 unregelm.	6	
Nach 5 1/2 Min. vor II.	zw. 166 u. 152	21 unregelm.	6	Nach ca. 4 1/2 Min. hörten die grossen Schwankungen plötzlich auf. Die Pulsfrequenz stieg.
Zweite Inject. 8,42 mgr. = 1,54 pro kgr. nach 30 Sec.	zw. 166 u. 142	20 unregelm.	6	
Nach 2 1/2 Min.	zw. 190 u. 162	10 sehr unregelm.	7	Von diesem Höhepunkt allmählicher Fall des Drucks. Die Pulse wurden viel schneller, registrierten undeutlich ca. 25—30 in 10 Sec., Druck zw. 136 u. 130. 130 am Ende der 10 Sec.
ca. 8 Min. nach II vor III.	98	12 regelm.	2	
Dritte Inject. 13,09 mgr. = 2,4 pro kgr. 4 Min. nach III vor IV.	84	12 regelm.	7 resp. zur 1/2 Min. registriert nicht	
Vierte Inject. 15,25 mgr. = 2,79 pro kgr. nach 2 Min.	zw. 86 u. 70	13	gelegentlicher krampfhafter Atemzug	
Nach 3 1/2 Min.	62	19 unregelm.	0	
Nach ca. 4 Min.	64	24	0	Künstl. Atmung.
6 Min. nach Inject.	zw. 164 u. 172	20	Künstlich	
9 Min. nach Inject.	zw. 160 u. 148	ca. 24 undeutlich	2 spontan	

Die Atmung besserte sich. ca. 13 Min. nach der letzten Injektion trat die Druckcurve in ein Stadium grösserer Schwankungen ein, ohne dass sich jedoch ein bedeutenderes Absinken bemerkbar machte. Der Versuch wurde aus aüsserem Anlass unterbrochen.

Nr XI. — Hund, 14 kgr. Aethernarcose. Nicht asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	120	29	6	
Inj. 30 mgr. = 2,14 pro kgr.	zw. 180 u. 150	11 grosse Schlagweite	6	
	hochster 196 tiefster 156	11	7 dann kurze Pause	

Der Druck stieg unmittelbar nach der Injection auf 202, um dann mit einigen grossen langsamen Pulsen etwas abzufallen, dann stieg der Druck mit etwas weniger grossen und etwas rascheren Pulsen ziemlich gleichmässig an. Jetzt wurden die Vagi durchgeschnitten, worauf der Schwimmer und alles Quecksilber aus dem Manometerrohre geschleudert wurde. Bevor die Arterie abgeklemmt werden konnte, hatte das Tier einen ziemlich bedeutenden Blutverlust erlitten. Die Respiration persistierte für eine kurze Zeit mit tiefen Atemzügen. Exitus.

Nr XII. — Hund, 4,88 kgr. Aethernarcose; nicht asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	124	25	14	
Erste Inj. 175 mgr. = 35,8 pro kgr. Dauer 1 1/2 Min.	10 Sec. nach Beginn der Inj. zw. 224 u. 184	19	Manometerfeder interfiert oberflächliger	
50 Sec. nach Beginn	Manometerfeder über Papier			
4 1/2 Min.	184	38	8	
5 1/2 »	176	33	3	
6 »	170	34	1	
7 1/2 »	160	31	1	Die Respiration steht still.
11 »	40	18	0	künstl. Atmung. Druck steigt.
19 »	zw. 134 u. 82	13 unregelm.	4 spontan	
19 1/2 »	zw. 136 u. 78	14	5	
21 1/2 »	zw. 130 u. 80	12	5	
23 Min. vor II.	zw. 138 u. 94	14	registriert nicht	
Zweite Inject. 92,7 mgr. = 18,99 pro kgr. Dauer 2 1/4 Min. ca. 3 Min. nach Beendigung	zw. 118 u. 80	16	0	7 Resp. in 1 Min. unregelm.
5 Min. nach II. Inj. vor III. Inj.	zw. 110 u. 86	13	0	
Dritte Inj. 82,5 mgr. = 16,9 pro kgr. Dauer 7 Sec.				

Der Druck fällt in 4 Min. zum Nullpunkt. Die Respirationsfrequenz betrug in einer Minute, in der der Druck von 50 auf 20 fiel, 5. Die künstliche Atmung und Herzmassage hatten keinen Effekt.

Nr XIII. — Hund, 8,82 kgr. Aethernarcose. Leicht asphyctisch vor dem Experiment. Atropin.

EPINEPHRINSULFAT	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	116	28		
Nach Atropinject.	144	25		
8 Inj. kleiner Dosen vor der 1 Inject.	152	23	10	
Inj. 132,24 mgr. = 14,99 mgr. pro kgr. Dauer 75 Sec. 50 Sec. nach Inj.	252—244	37	7	
Nach 2 ½ Min.	226—210	39	o	
Nach 3 Min. 20 Sec.	128—116	38	c	Künstliche Atmung.
8 Min.	mittlerer 56	21		
13 »	56	21		

Nach 25 Min. wurde die künstliche Atmung unterbrochen, worauf der Druck sank, um sich jedoch auf Wiedereinsetzen derselben wieder zu erheben und zwar höher als zuvor. Er stieg auf 132, um sich für etwa 5 min. auf dieser Höhe zu erhalten, während die Pulsfrequenz ungefähr dieselbe blieb. Jetzt wurde die künstliche Atmung wieder unterbrochen, der Druck stieg zunächst, fiel dann allmählich ab. Wiedereinsetzen der künstlichen Atmung steigerte ihn abermals. Nun wurde die Atmung wieder ausgesetzt, der Druck stieg allmählich auf 230 um dann in etwa 3 Min. auf den Nullpunkt zu sinken, kurz zuvor wurde die künstliche Atmung wieder eingeleitet; aber sie war nicht mehr im Stande den Druck zu heben. Etwa 52 min. nach der Injection exitus.

Nr XIV. — Hündin, 5,64 kgr. Keine Narcose 17,76 mgr. = 3,14 mrg. pro kilogr. Dauer ca. 1 Minute.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Vor Injection	34 in 15 Sec.		
Nach Injection	60 unregelm. in 15 Sec.	oberflächlich, rapid.	Erbrechen.
Etwas später	16 regelm.		Pupillen dilatiert. Conjunctivae und Maul nicht besonders bleich.
30 Min.	18 Herzschläge in 15 Sec. sehr unregelm. in Gruppen von 3—5	5 in 15 Sec.	Reagiert auf Reize. Geht etwas herum. Gang wie eines schwer betrunkenen, zieht die hinteren Extremitäten nach.
35 Min.	10 in 15 Sec. für 5 Sec. manchmal kein Puls	3 in 15 Sec. Steht still für einige Zeit in Inspirationsstellung	Reagiert auf starke Reize. Pupillen weit. Kann weder gehen noch stehen. Völlig schlaff. Kopf weit nach hinten gezogen, gedreht. Streckt sich hier und da mit Zurückziehen des Kopfes.

Nach einigen Minuten konnte der Puls nich mehr gefühlt werden, die Atmung stand nach einigen seltenen krampfhaften Zügen still. Künstliche Atmung. Herzmassage, nach welcher das Herz für eine kurze Zeit mit 21 unregelmässigen Pulsen in 15 Secunden schlug. Exitus nach 45 Minuten.

Nr XV. — Hund, 5,38 kgr. Keine Narcose 10,76 mgr. = 2 mgr. pro kgr. Dauer ca. 1 1/2 Minute.

Unmittelbar nach Injection Erbrechen. Kann weder stehen noch gehen. Völlig schlaff. Rapider Puls. Oberflächliche rapide Respiration. Krampfhafte Bewegungen. Nach etwa 30 Min. exitus, die Respiration hörte zuerst auf.

Nr XVI. — Hund, 6,73 kgr. Keine Narcose 16,617 mgr. = 0,99 mgr. pro kgr. Dauer 1 Minute.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Vor Injection	30 in 15 Sec.		Die Atmung wurde noch, während die Injection ausgeführt wurde, rapid und oberflächlich. Unmittelbar nach Inj. Erbrechen.
Nach 13 Min.	21 in 15 Sec. ziemlich schwach	25 in 15 Sec. oberflächlich	Reagiert gut auf Reize. Geht herum aber ziemlich schwach besonders in hinteren Extremitäten.
22 Min.		rapide, oberflächl. ca. 60—70 in 15 Sec.	Geht umher etwas schwächlich.
2 h.	26 in 15 Sec. sehr unregelm.	6—7 in 15 Sec. Exspiration verl.	Hat mehrere Male erbrochen

Am nächsten Morgen war sehr wenig mehr zu bemerken an dem Hunde, er war nicht ganz so lebhaft wie zuvor, frass nichts. Nach weiteren 24 h. scheinbar völlige Restitutio ad integrum.

Zunachst haben wir 5 Fälle (No 10, 4, 2, 1 und 3), in denen die Tiere vor der Injection absichtlich einer Chloroformasphyxie ausgesetzt gewesen waren. Die ersten Dosen bewegten sich zwischen 1,19 und 3,6 pro kgr. In No 1 und 2 trat der Tod schnell ein, bei Dosen von 2,83 und 2,3 pro kgr. (z. B. Curve I).

Dass jedoch diese Dosen nicht absolut notwendig den unmittelbaren Tod unter den gegebenen Umständen herbeiführen müssen, lehrt No 3, wo allerdings die erste Dosis der unmittelbar tötlichen sehr nahe zu liegen scheint, jedoch gelang es hier das Tier wiederzuleben und zwar mit denselben Mitteln, die in No 1 und 2 durchaus erfolglos geblieben waren. Für diese Serie darf wohl angenommen werden, dass unter den obwaltenden Bedingungen die unmittelbar tötliche Dosis zwischen 2 und 4 mgr. pro kgr. Tier liegt. Von Interesse ist der Umstand, dass die Atmung, in diesen Fällen zur Zeit des plötzlichen Sinkens des Blutdrucks fortging.

No 9 und 6 waren nicht asphyctisch vor dem Experiment. In No 6 betrug die erste Dosis, die nicht im Stande war den unmittelbaren Tod zu veranlassen, 4,95 mgr. pro kgr. Diese Thatsache scheint darauf hinzudeuten, dass bei völlig intactem Herz und Atmung, die unmittelbar tötliche Dosis höher liegen muss und zwar, wie No 7 und 12 indicieren, um ein bedeutendes, vorausgesetzt, dass unter solchen Bedingungen das Ende überhaupt unvermittelt eintritt. Die letzterwähnten grossen Anfangs-

dosen, waren nach einiger Zeit von weiteren Injectionen gefolgt. Es wäre jedoch voreilig zu schliessen, dass sie nicht genügt hätten, nach einiger Zeit ihre tötliche Wirkung zu entfalten. So sehen wir in N° 4 45 Minuten nach der zweiten Injection plötzlich das Ende eintreten. Die Experimente N° 14, 15 und 16, die vorgenommen wurden, um einiges Licht auf diese Frage zu werfen, sind von grösserer Bedeutung.

Die Tiere erhielten unter den notwendigen Cautelen resp. 3, 14, 2 und 0,99 mgr. pro kgr. vermittelst einer Pravazspritze mit feiner Nadel direct in die rechte Femoralvene, wobei von jeder Narcose Abstand genommen wurde. N° 14 und 15 erlagen nach 45 resp. 30 Minuten den gegebenen Mengen, während N° 16 dauernd am Leben blieb. Je nach dem Effekt der wiederholten Injectionen auf die Steigerung des Blutdrucks zerfallen unsere Fälle in zwei Gruppen, von denen in der einen, die N° 3, 5, 7 und 12 einschliesst, der Druck nicht mehr über das Niveau steigt das er vor der jemaligen Injection erreicht hatte. Es ist jedoch zu bemerken dass nur in N° 12 der mittlere Druck vor der zweiten Injection unter den normalen fiel, während in N° 5 und 7 der Druck vor den wiederholten Injectionen die Norm noch nicht erreicht hatte, besonders in N° 5 war der Druck vor der zweiten Injection noch sehr hoch. N° 3 ist dieser Gruppe zugezählt, obwohl nach der 5. Injection von 24,02 mgr. pro kgr. der Druck noch einmal über sein Niveau vor der Injection anstieg. Der Anstieg vermochte aber nicht den Druck auch nur annährend der Norm zu nähern.

Es wurde darauf hingewiesen, dass in den Fällen, in denen einer ersten grossen Dosis eine oder mehrere andere folgten und zwar meist in steigender Menge, diese erste Dosis wahrscheinlich genügend gewesen wäre das Ende herbeizuführen. Um so auffalender war es, dass wie Z. B. in N° VI. selbst eine letzte Dosis von 14,86 pro kgr. scheinbar nicht im Stande war den Eintritt des Todes wesentlich zu beschleunigen. Angesichts der Erfahrungen, die Vincent (l. c.) mit wiederholten Injectionen gesammelt hat, wobei er fand dass eine anfängliche Dosis von Nebennierenextract, die nicht im Stande war das Tier zu töten, eine partielle Immunität inaugurierte, so dass im weiterem Verlaufe grössere Dosen nötig waren, um einen gewissen Symptomencomplex in Erscheinung treten zu lassen oder das Ende zu verursachen, könnte daran gedacht werden, dass eine Dosis, die zu klein ist, um unmittelbar zu töten, einen gewissen Grad von Tolerenz etablierte. Viel augenscheinlicher, als in Vincent's Experimenten, tritt in denen Cybulski's (1) eine Gewöhnung zu

(1) Wiener med. Wochenschrift. 1896, p. 255.

Tage, der nach einigen ersten Gaben bei intravenöser Injection die Wirkung allmählich minder auffällig werden sah. Dann konnte er die Dosis ungeschent vergrössern. Von den Tieren, (Kaninchen, Katzen, Hunde), an denen er seine Versuche ausstellt zeigte sich ein Hund ganz besonders widerstandsfähig. Die Thatsache, dass in diesen Fällen die Tiere schliesslich sehr grosse Dosen überlebten, verursachten CYBULSKI die von GLUZINSKI l. c. behauptete hochgradige Giftigkeit der Extracte in Zweifel zu ziehen. Uebrigens ist das Eintreten einer gewissen Toleranz bei Injection von Organextracten nicht auf den Nebennierenextract beschränkt. So berichtet HOWELL(1) annlässlich seiner Versuche mit Extracten des infundibularen Teiles der Hypophysis das Eintreten eines gewissen grades von Gewöhnung.

Unsere Versuchsanordnung erlaubt es nicht, definitive Schlüsse nach dieser Richtung hin zu ziehen und wir müssen uns mit dem Hinweis auf die Möglichkeit eines gewissen Grades einer rasch eintretenden Toleranz begnügen.

OLIVER und SCHÄFER l. c. SYMONOWICZ(2), LANGLEY(3), LANGLOIS(4), BORUTTAU(5), CYON(6), BIEDL und REINER(7) haben neben anderen die nach den Extractinjectionen eintretende Verlangsamung des Pulses hervorgehoben, während GERHARDT l. c. dasselbe Phänomen nach Suprarenininjectionen beobachtete. Dieses Vagusphänomen ist abgesehen von den meisten der unmittelbar tötlichen Fällen und solchen in denen die Vagi zuvor gelähmt sind, eine fast constante Erscheinung und wird wohl übereinstimmend auf centrale Reizung zurückgeführt. In unserer Reihe dürfte dies von N° 11 illustriert werden. Dass diese Vagusreizung gesetzmässig nur in den aufsteigenden Schenkel der Curve fällt, wie von CYON angiebt, oder nur auf der Höhe des Drucks eintritt, wie BIEDL u. REINER für die intravenöse Injection behaupten, konnten wir ebensowenig wie GERHARDT bekräftigen. So sehen wir z. B. in N° 3 die Vagusreizung unmittelbar nach der Injection einsetzen, während in N° 4 und 8 der Pulsverlangsamung eine Beschleunigung voranging, wie es auch von anderer Seite beobachtet wurde und die in N° 7 sogar im Höhepunkt der

(1) Journal of experimental Med. Vol. III, N° 2, 1898.
(2) PFLÜGER's Archiv. Bd. 64, S. 97.
(3) Journal of Physiol. Vol. 27.
(4) *Les capsules surrénales.* Paris, 1897 (Félix Alcan).
(5) PFLÜGER's Archiv. Bd. 78, S. 97.
(6) PFLÜGER's Archiv. Bd. 74, S. 97.
(7) PFLÜGER's Archiv. Bd. 73, S. 315.

Druckcurve sich geltend machte, wo in den meisten Fällen allerdings die Pulsverlangsamung vorherrscht. Einigemale wurde diese Periode für einige Secunden von unregelmässigen etwas rascheren Pulsen unterbrochen, wobei der Druck während dieser Unterbrechung fiel. N° 6 ist ein Beispiel, wie die Pulsverlangsamung trotz allmählichem Absinken des Drucks für geraume Zeit fortbestehen kann. N° 13 illustriert die vielfach gemachte Beobachtung, dass bei gelähmten oder durchschnittenen Vagi die Pulsverlangsamung ausbleibt und eine Beschleunigung an ihre Stelle tritt. Es bleibt noch zu erwähnen, dass im Anstieg der Druckcurve der Puls sehr unregelmässig und klein sein kann. Mit Erreichung einer gewissen Druckhöhe können neben der Unregelmässigkeit des Pulses grosse ebenfalls unregelmässige Druckschwankungen auftreten. (Curve II.) Die Pulsverlangsamung, die häufig gegen das Ende zu (z. B. N° 7) eintritt ist wohl auf andere Ursachen als Vagusreizung zurückzuführen, wie übrigens die gänzlich effectlose Durchschneidung und Reizung der Vagi in N° 6 lehrt. Einige unserer Druckcurven erinnern in ihrem Endstadium lebhaft an das von Digitalis- oder Aconitcurven. Nach der Pulsverlangsamung sah von Cyon l. c. eine Beschleunigung eintreten, die meist bis zum Ende des Versuches andauerte. Für diese Beschleunigung macht er, wie später Gerhardt l. c. für die seine Vaguspulse unterbrechende Steigerung der Pulzfrequenz, eine Reizung der Acceleratorennerven verantwortlich. Cybulski l. c. lenkt die Aufmerksamkeit auf die eintretende Paralyse der Vaguscentren, und in dem Masse als immer grössere Mengen injiciert wurden, sah er auch die Erregbarkeit der peripheren Vagusstümpfe bis zum erlöschen abnehmen. Langley l. c. spricht in seinen Versuchen von vorübergehender Vagusparalyse. Eine solche vorübergehende Pulsbeschleunigung sehen wir in N° 4. Verhältnissmässig undeutlich ist die Steigerung der Pulsfrequenz in N° 12, markant hingegen in N° 5, 6, 7, 8. Es ist zu bemerken, dass das Manometer häufig nicht im Stande war den rapiden Pulsen zu folgen. Der Uebergang von dem langsamen Puls zu der hohen Pulsfrequenz findet manchmal mehr allmählich, manchmal in abrupter Weise statt (siehe Curve II). Es ist wohl kaum zu bezweifeln, dass eine Paralyse der Vagi hier ins Spiel tritt. In wie weit die Acceleratoren an der Beschleunigung beteiligt sind, können wir nicht entscheiden. Nach den Resultaten, die von Cyon und besonders Hunt(1) nach Injectionen von Nebennierenextracten erhielten, ist eine Acceleratorenwirkung sicherlich nicht ohne weiteres von der Hand zu

(1) American Journal of Physiology, vol. II, 1899, p. 417.

weisen. In N° 14, 15 und 16, deren Blutdruck nicht registriert wurde, traten die Erscheinungen der Pulsverlangsamung oder Beschleunigung weniger deutlich auf; nur N° 15 hatte einen rapiden Puls.

Neben dem Einfluss der Nebennierenextracte auf Blutdruck und Puls ist ihre Wirkung auf die Atmung von den meisten Untersuchern festgestellt.

LANGLEY fasst die Resultate dahin zusammen, dass im Gefolge der Injection die Atmung vorübergehend oberflächlicher wird oder stillsteht. Nach wiederholten Injectionen soll die Wirkung unbedeutend werden. Hierbei erscheinen aber die Beobachtungen der Autoren, die eine viel bedeutendere Wirkung auf die Respiration constatierten, nicht gebuehrend gewürdigt. So hat z. B. ABEL (l. c. Zeitschrift f. phys. Chem.) sein Epinephrin direct als ein Gift bezeichnet, welches das Atmungscentrum lähmt. (In seinen Versuchen bediente er sich des damals Epinephrinhydrochlorat bezeichneten Salzes, das jedoch nach späteren Untersuchungen (1) als Monobenzoylepinephrinhydrochlorat aufzufassen ist.) Ausserst markant tritt die Lähmung der Atmung in N° 13 hervor, wo die lang fortgesetzte künstliche Atmung die spontane Respiration nicht mehr in Gang zu setzen vermochte. Ebensowenig gelang dies in N° 3, wo der dauernde Atemstillstand nach der 2. Injection, noch in N° 9 wo er nach der 5. Injection eintrat. Vorübergehender Stillstand der Atmung wurde in N° 4, 6, 10 und 12 beobachtet, wobei zu bemerken ist, dass nur in N° 4 die wiederholte Injection ohne Wirkung blieb, während in den anderen Fällen die der ersten folgenden Dosen ihren Einfluss auf die Atmung nicht verhehlen. Im allgemeinen wurde die Atmung nach der ersten Injection, manchmal nach einer kurzen Periode der Vertiefung und Beschleunigung, oberflächlicher während ihre Frequenz fortschreitend abnahm. Eine Verlängerung der Exspirationsphase, die auch in anderen Experimenten gelegentlich zum Vorschein kam, kam besonders in N° 7 in allmählicher Zunahme zum Ausdruck.

Von den Symptomen, die in N° 14, 15 und 16 sich zeigten, ist Erbrechen das konstanteste, es erfolgte fast unmittelbar nach der Injection. In N° 14 und 15 machte sich sofort eine hochgradige Prostration geltend, N° 14 zeigte ausgesprochenen Opisthotonus. In N° 16 zeigte sich ebenfals eine hochgradige Schwäche, die jedoch verhältnismässig bald vorüberging, der Hund nahm keine Nahrumg am nächsten Tage und war etwas stumpf, um sich dann rasch völlig zu erholen.

(1) JOHNS HOPKIN'S Hospital Bulletin. Vol. XII, Nov. 1901.

Intraperitoneale Injection.

Intraperitoneale Injectionen von Epinephrin wurden in grösserem Maassstabe von HERTER und RICHARDSON l. c. und HERTER l. c. vorgenommen, gelegentlich ihrer Versuche über die ihnen folgende Glycosurie. Unsere Versuche erstreckten sich auf 11 Hunde.

Nr I. — Hund, 8,8 kgr. Epinephrinsulfat. 330,6 mgr. = 37,56 pro kgr.

Die Injection erstreckte sich auf 15 Min. 7 Min. nach Beendigung Erbrechen. Nach 35 Minuten reagierte der Hund nur noch auf stärkste Beizung (starker Druck der Pfote). Die Respirationsfrequenz war 26 in 1 Min. Nach etwa 3—4 Atemzügen kam ein krampfhafter mit Verlängerung der Exspiration. Manchmal stand die Atmung still für einige Zeit. Der Hund lag auf der Seite mit ausgestreckten steifen Extremitäten. Aufgerichtet bleibt er stehen, hält die Extremitäten steif und die Hinterfüsse weit auseinander. Kann gehen mit steifem unsicheren Gang, wobei die Vorderfüsse sich manchmal kreuzen. Wiederholtes Erbrechen. Später stellte sich die Reaction auf Reize wieder her, er folgt Gegenständen mit seinen Augen. Die Steifigkeit der Glieder hat ebenfalls nachgelassen. Am nächsten Morgen war beinahe völlige Wiederherstellung eingetreten.

Nr II. — Hund, 4,25 kgr. 40 mgr. = 9,41 pro kgr.

Erbrechen nach 13 Min. Nach 15 Min. kann der Hund gehen. Reaction auf Anruf und Reizung gut. Am nächsten Morgen wurde das Tier tot aufgefunden.

Nr III. — Hündin, 4,6 kgr. 34,67 mgr. = 7,53 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Nach 25 Min.	40 in 30 Sec.		Reagiert gut. Bellt und stöhnt als ob er Schmerzen hätte. Sehr ruhelos. Mehrfaches Erbrechen.
50 Min.		50 in 30 Sec. schneller als zuvor	Sehr ruhelos. Dreht sich auf dem Boden. Das stöhnen und bellen hält an.
55 »		38 in 30 Sec.	
61 »	ca. 120 in 30 Sec.	33 in 30 Sec.	Puls schwer zu zählen, hier und da deutlichere Schläge, Versucht zu gehen, fällt.
71 »	ebenso	33 in 30 Sec. unregelm.	Etwas Blut vom Maul wahrscheinlich vom heftigen kauen der Kette.
78 »	ebenso	28 in 30 Sec. unregelm.	Aufgerichtet steht und geht, fällt bald.
87 »	ebenso	18 in 30 Sec. unregelm.	Berührung des hinteren Teils des Rückens u. des Abdomens scheint schmerzhaft. Schnappt.
2 h. 20′	ebenso schwächer	11 in 30 Sec.	
2 h. 45′	ebenso	18 in 30 Sec. unregelm.	
3 h.	Puls u. Herzschlag nicht zu fühlen	18 dann in gelegentl. Zügen	Reagiert nicht mehr, selbst nicht auf stärkste Reizung. Leichte Krämpfe der Extremitäten.

Nach 4 h. 30 Min., exitus.

Nr IV. Hündin, 6,85 kgr. 43 mgr. = 6,27 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Nach 20 Min.	28 in 30 Sec.		Mehrfaches Erbrechen.
1 h. 40′	60 in 30 Sec. Unregelm.	20 in 30 Sec. ziemlich oberflächlich	Ruhelos.
3 h.	73 in 30 Sec.		Wiederholtes Erbrechen. Reagiert gut. Etwas spastischer Gang. Hinterfüsse etwas schwach.
3 h. 35′	80 in 30 Sec.	15	
4 h. 35′			Blutige Diarrhoe.

Wird am nächsten Morgen tot aufgefunden.

Nr V. — Hund, 8,75 kgr. 76,75 mgr. = 4,2 pro kgr.

Einige Min. nach der Injection erfolgte mehrfaches Erbrechen. Nach etwa 20 Minuten dreht sich der Hund in einem Anfall unter Stöhnen. Das Herz schlägt rasch und kräftig, später etwas langsamer. Die Spannung der Arterien ist hoch. Respir. 23 in 10 Sec. Nach 1 h. 15 Min. geht im Zimmer herum, legt sich häufig nieder. Wiederholtes Erbrechen. Reagiert nur auf starke Reizung. Nach 3 h. 25 Min. wird der Puls sehr unregelmässig gefunden. Erhält 3 mgr. Atropinsulfat subcutan, ohne eine wesentliche Aenderung herbeizuführen. Nach 4 h. 35 Min. zu schwach um zu stehen. Blutige Diarrhoe.

Am nächsten Morgen tot.

Nr VI. — Hündin, 8 kgr. 33,6 mgr. = 4,2 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Nach 40 Min.	22 in 30 Sec. regelm. kräftig	19 in 30 Sec.	Wiederholtes Erbrechen.
1 h. 10′	26 in 30 Sec.		Steht auf und geht, doch nur für kurze Zeit. Starke Salivation.
1 h. 25′	32	19	Wiederholtes Erbrechen. Hinterfüsse scheinen etwas steif.
2 h.	32 unregelm.	23	Schleimhaut des Mundes sehr bleich. Hat bisher auf Reizung reagiert, thut es jetzt nicht mehr. Blutige Diarrhoe.

Am nächsten Morgen tot aufgefunden.

Nr VII. — Hund 14,85 kgr. 62,37 mgr. = 4,2 pro kgr.

Verträgt die Injection sehr gut. Keine Aenderung der Atmung. Trinkt viel Wasser und erbrecht dann. Ist etwas ruhelos. Nach ca. 1 h. 58 Puls 30 Sec. regelmässig.

Am nächsten Tag erscheint etwas schwach. Verweigert Nahrung, trinkt viel Wasser.

Am nächsten Tag hat keine Nahrung genommen. Hat viel von seiner Lebhaftigkeit eingebuesst. Blutige Diarrhoe. Der Hund geht jetzt rasch seiner Genesung entgegen.

Nr VIII. — Hündin, 6,3 kgr. 20 mgr. = 3,17 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Nach 50 Min.	40 in 30 Sec. unregelm.	13 in 30 Sec.	Nausea. Gelegentlich spastisches Ausstrecken der Glieder. Hinterfüsse schwach.
1 h. 15'	48		Ruhelos, stöhnen. Kann sich nicht auf Hinterfüssen aufrichten.
2 h. 20'	60		Blutige Diarrhoe.
3 h.	60 in 30 Sec.		Reagiert gut. Steht auf, aber sinkt bald in den Hinterfüssen.

Am nächsten Morgen tot aufgefunden.

Nr IX. — Hündin, 6,6 kgr. 21,15 mgr. = 3,17 pro kgr.

Wiederholtes Erbrechen, in den nächsten 2 3/4 Stunden. Starke Salivation. Der Puls war immer leicht unregelmässig, hatte um diese Zeit eine Frequenz von 60 in 30 Sec., während die der unregelmässigen krampfhaften Atmung ca. 15 in 30 Sec. betrug. Der Hund wurde mehr und mehr apathisch. Puls und Respiration zeigten keine wesentlichen Aenderungen. Nach etwa 6 Stunden wurde ein Katheter ins Rectum eingeführt, durch den flüssiges blutiges Material entleert wurde.

Am nächsten Morgen war der Hund tot.

Nr X. — Hündin, 7,9 kgr. 21,66 mgr. = 2,74 pro kgr.

Keine Störung der Sensibilität. Nach etwa 50 Min. war die Frequenz des unregelmässigen Pulses 40 in 30 Sec. Der Hund war schwach und etwas steif, besonders in Hinterbeinen. Steht nicht allein auf und wenn aufgerichtet legt sich bald, oder besser sinkt nieder. Hinterfüsse besonders schwach. Nach 1 h. 40 Min. geht im Zimmer umher, setzt sich häufig. Nach 1 h. 50 Min. wiederholtes Erbrechen. Kann gehen, etwas schwach. Blutige Diarrhoe.

Am nächsten Morgen tot gefunden.

Nr XI. — Hündin, 11,25 kgr. Aethernarcose.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
	120	31 in 10 Sec.	9 in 10 Sec.	
Inj. 165 mgr. = 14,66 pro kgr. in 3 Abteilungen ca. 3 1/2 Min. nach letzter Injection.	126	36	12	
Nach ca 15 Min.	182	42 mittlere Schlagweite	12 Exsp. etwas verlängert	
ca. 25 Min.	190	31	17	
ca. 27 »	196			
ca. 39 »	190	31	14	
ca. 56 »	zw. 180 u. 154	27 unregelm.	13	
	170	24 regelmässig	18	1. Vagus gereizt.
ca. 71 »	190	ca. 43 Manom. folgt nicht.	13	
84 Min.	200	ca. 45	10	Nach durchschneidung der Vagi.
Vor Vagusreizung nach ca. 96 min.	194	ca. 46	12	
Während Vagusreizung	178	31	11	Zunächst war der Druck auf 140 herabgesunken für etwa 1-2 Sec.
97 Min.	190	ca. 46	13	
ca. 97 1/2 Min.	184	ca. 46	14	
110 Min.	zw. 144 u. 140	36 in 8 Sec.	5 in 8 Sec.	
Centrale Vagusreizung	zw. 142 u. 134	36 in 8 »		

Der Druck sank allmählich, während der Puls zunächst in seiner Frequenz nicht wesentlich beeinträchtigt wurde. Nach etwa 17 Min. wurde der Puls langsamer, um nach etwa 27 Min. aufzuhören, während der Druck zum Nullpunkt fiel. Die Atmung wurde allmählich langsamer und oberflächlicher mit Verlängerung der Exspirationsphase. Künstliche Atmung und Herzmassage waren erfolglos. Periphere Reizung des linken Vagus übte keinen Einfluss aus; die Reizung des rechten peripheren Vagus verlor erst ca 30 Min. nach der Vagotomie ihren Effect.

Nach einer Dosis von 14,66 mgr. pro kgr. stieg der Druck in N° 11 langsam an, um seinen Höhepunkt ca. 27 Min. nach der Injection zu erreichen. Die Injection erfolgte in 3 Abteilungen, wobei jeder Einstich

eine leichte Blutdrucksenkung verursachte. Mit dem Ansteigen des Drucks stieg die Pulsfrequenz, um für eine gewisse Zeit eine maximale Höhe zu bewahren. Auf der Höhe des Drucks und etwas zuvor war die Pulsfrequenz gleich der vor der Injection. Etwas später nahm unter allmählichem Sinken des Drucks die Pulsfrequenz etwas ab, um dann gradatim in eine rapide überzugehen. Damit erfolgte ein erneutes Ansteigen des Drucks. Jetzt wurden die Vagi durchtrennt, worauf der Druck noch etwas stieg und die Frequenz des Pulses vielleicht noch etwas zunahm. Die electrische Reizung des rechten peripheren Vagusstumpfes rief eine Reaction hervor, während die des linken ohne jede Wirkung blieb, nachdem der linke Vagus vor der Durchschneidung gut reagiert hatte. Wir vermissen in diesen Experimente jede deutliche Vagusreizung im Gefolge der Injection. Die Respiration vermehrte ihre Frequenz nach der Injection und sie fiel erst nach etwa 2 Stunden unter die der Norm, um dann mit dem Sinken des Drucks allmählich immer langsamer zu werden mit Verlängerung der Exspirationsphase.

HERTER giebt als tötliche Dosis 10—12 c.c. einer 0,1 %-Lösung für Hunde von 5—8 kgr. entsprechend ca. 0,5—0,8 mgr. pro kgr. Unsere Dosen lagen demnach bedeutend über der letalen. Um so auffallender war es dass N° 7 mit einer Dosis von 4,2 mgr. pro kgr. sich erholte. Unsere Dosen schwankten zwischen 14,66 und 2,74 mgr. pro kgr. Nr 1 erhielt alkaloidartiges Epinephrinsulfat und überlebte eine Gabe von 37,56 mgr. pro kgr. Unglücklicherweise konnte die Zeit nach welcher die Tiere erlagen, nicht festgestelt werden, mit Ausnahme von Nr 3; hier erfolgte der Tod nach 4 1/2 Stunde. Keines der Tiere jedoch lebte 24 Stunden. Die Beobachtung der Atmung war erschwert durch das wiederholte Erbrechen. Im allgemeinen war die Respiration sehr unregelmässig, manchmal beschleunigt, dann verlangsamt bis zu kürzeren oder etwas längerem Stillstand, vorzugsweise wie es schien in Exspirationsstellung, wie auch eine Verlängerung der Exspirationsphase zeitweise deutlich hervortrat. Ebenso unregelmässig, als die Frequenz der Atmung war ihre Tiefe, indem oberflächliche und tiefe Respiration in regellosen Perioden miteinander abwechselten. Der Puls zeigte weder bedeutende Verlangsamung noch Beschleunigung, nur in Nr 3 war die letztere deutlich ausgesprochen. Zumeist war der Puls unregelmässig in Rhythmus und Stärke. Von Interesse ist, dass in Nr 3 bei unfühlbarem Pulse die Atmung noch für eine geraume Zeit, wenn auch nur in gelegentlichen krampfhaften Zügen fortbestand. Im übrigen decken sich die Symptome mit denen von HERTER kurz und präcise beschriebenen. Nach einer Periode von etwa

20—30 Min. in der das Tier sehr aufgeregt ist, folgt eine solche der Ruhelosligkeit von etwa einstündiger Dauer, worauf eine tiefe Prostration eintritt. Wiederholtes Erbrechen sowie blutige Diarrhoe sind gewöhnliche Erscheinungen. Diese Aufregung und Unruhe kam bei unseren Hunden wohl in Folge der grossen Dosen weniger zur Geltung. Das Eintreten der blutigen Diarrhoe wurde am frühsten nach 2 Stunden 20 Min. gesehen. In einigen unsere Fälle wurde eine auffällige Abkühlung der Tiere bemerkt.

Subcutane Injection.

Die Giftwirkung von Nebennierenextract nach subcutaner Injection wurde besonders von GOURFEIN l. c. betont, während von FÜRTH (l. c. Zeitschr. f. phys. Ch.) die Toxicität der von ihm isolierten Substanz demonstrierte. Unsere Versuche erstreckten sich auf 9 Hunde, denen eine Lösung von Epinephrin an verschiedenen Stellen subcutan injiciert wurde. Diese Methode unterstützt, wie MELTZER (1) gezeigt hat, die Resorption von subcutan injicierten Substanzen wesentlich.

Nr I. — Hund, 9,55 kgr. 513,1 mgr. = 53,72 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Vor Injection	30 in 15 Sec.		
Unmittelbar nach Injection	24 hohe Spannung		
15 Min.	ca. 40 in 15 Sec. manchmal für einige Zeit so schnell dass nicht möglich zu zählen	44 in 15 Sec. oberflächlich	Kann nicht stehen. Pupillen dilatiert. Reagiert auf Reize.
ca. 25 Min.	ca. 40 in 15 Sec. mit denselben Unregelmässigkeiten	ebenso	Fällt wenn aufgerichtet. Schlaff. Reagiert auf Reize.
ca. 30 Min.	ca. 41 in 15 Sec. steigende Unregelmässigkeit	krampfhafte Atmung	Reagiert nur auf sehr starke Reize. Stechen mit Nadel keine Reaction.
ca. 35 Min.	ca. 11 in 15 Sec. schwach unregelm. manchmal viel schneller	4—6 oberflächl. Züge in 1 Min.	Nach etwa 24 sehr unregelm. schwachen Pulsen folgen einige starke Herzschläge.
40 Min.	46 unregelm. in 30 Sec. im ganzen schwächer manchmal kaum zu fühlen	0	Tractionen der Zunge. Schwingen.
45	0	0	Exitus.

(1) Journal of Experimental Med. Vol. 5, p. 646.

Nr II. — Hündin, 6,44 kgr. 240 mgr. = 37,26 pro kgr. Aethernarcose.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	122	26	16	
Injection 240 mgr. = 37,26 pro kgr. Dauer 5 Min. in verschiedene stellen 45 Sec. nach Beginn	zw. 200 u. 148	22	16 etwas oberflächlicher	
Nach 80 Sec.	zw. 212 u. 156	19	16	
4 Min.	zw. 214 u. 184	18 regelm.	15 noch oberflachlicher	
11 Min. 36 Sec. nach Beginn	zw. 199 u. 156	15 unregelm.	15	
11 Min. 46 Sec.	212	ca. 41 Manomet. folgt nicht genau	17	

Unter allmählichem Fall des Drucks persistieren die kleinen rapiden Pulse für annähernd eine Stunde. Dann werden die Pulse allmählich langsamer und unregelmässiger, während der Druck in weiteren Grenzen schwankt. Weiterhin werden die Pulse bei einem Druck von ca. 50 der nur mehr in engen Grenzen schwankt sehr schwach. Der Druck fällt dann allmählich zum Nullpunkt. Die Atmung wurde allmählich seltener und liess immer deutlicher eine Verlängerung der Exspirationsphase erkennen. Etwa 2 1/2 Stunden nach der Injection trat der Tot ein.

Nr III. — Hündin, 3,82 kgr. 60 mgr. = 15,77 pro kgr. Aethernarcose.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	102	30	21	
Injection 60 mgr. = 15,7 pro kgr. Dauer 1 1/2 Min. in mehrere Stellen. 2 1/2 Min. nach Beginn.	122	26	28	
ca. 10 min. nach Beginn.	126	32 unregelm. in Stärke	26 tiefer	
ca. 22 Min.	166	25	20 oberflächlicher	
ca. 38 »	166	27	12 oberflächlich	
ca. 39 »	194 coagulum	coag.		
ca. 48 »	142	41	19	
ca. 54 »	190	33	18	
ca. 56 »	166	36	19	
ca. 59 »	116	ca. 46	18	
ca. 62 »	148	ca. 40 Manomet. folgt nicht genau	18	
ca. 64 »	170	34	15	
ca. 70 »	82	ca. 40 Man. folgt nicht		Nach ca. 71 Min. plötzlicher Fall des Drucks.
ca. 72 »	20	0	0	Künstliche Atmung.
ca. 74 »	100	13	8	
ca. 78 »	92	ca. 43 Man. folgt nicht	ca. 10 registriert undeutl.	
ca. 103 Min.	90	ca. 40 Man. folgt nicht	15	

Ca. 2 Stunden nach der Injection wurde der Puls etwas langsamer und unregelmässiger. Die Atmung wurde langsamer und oberflächlicher.

Da sich ein Coagulum bildete, wurde die Canüle ausgewaschen, die Arterienklemme fiel ab, und das Coagulum wurde aller Wahrscheinlichkeit nach in die Arterie gespült, die pulslos wurde, während die Carotis der anderen Seite noch pulsierte. Die Atmung die sich wieder etwas erholt hatte, wurde wieder langsamer und oberflächlicher, dann folgt eine Periode, in welcher die Atemzüge graduel an Tiefe zu dann abnahmen. Nach einigen krampfhaften Atemzügen trat Respirationsstillstand ein. Zu

gleicher Zeit hörte der Puls in der linken Carotis auf. Exitus nicht ganz 2 1/2 Stunden nach der Injection.

Nr IV. — Hund, 7,1 kgr. 100 mgr. = 10,08 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
5 Min.	21 in 15 Sec. regelm.	ca. 35 in 15 Sec. oberfl.	Kann aufstehen, aber die hinteren Extrem. scheinen schwach. Die Respiration ist manchmal sehr rapid : 46 in 10 Sec.
20 Min.	20 in 15 Sec. geringe Spannung	ebenso	Kann aufstehen. Reagiert auf Reize.
25 Min.	ca. 19 in 5 Sec. kaum zu fühlen wegen der raschen Atembewegungen	ca. 50 in 15 Sec.	Pupillen etwas dilatiert. Conjunctivae und Maul bleich. Versucht öfters aufzustehen, gelingt manchmal, aber die hinteren Extremitäten versagen bald den Dienst.
35 Min.	ca 42 in 15 Sec. unregelm.	rapide	Sehr unruhig.
50	rapid schwach unregelm. häufig filiform.	ca. 70 in 15 Sec.	Sehr unruhig. Kann aufstehen und gehen für kurze Zeit mit schwächlichem unsicheren Gang.

Nächsten Morgen tot aufgefunden.

Nr V. — Hündin, 5,4 kgr. 50 mgr. = 9,26 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
25 Min.	21 in 30 Sec.		Schleimhaut des Auges u. des Mauls etwas bleicher, Pupillen nicht vergrössert.
45 »	17 in 15 Sec. regelm. voll		
1 h. 5 Min.	18 in 15 Sec. geringe Unregelm.	ca. 54 in 15 Sec. oberfl.	Hat mehrfach erbrochen.
1 h. 10 »	20 in 15 Sec. Manchmal rascher	etwa dasselbe	Sehr unruhig.
1 h. 15 »	21 in 15 Sec. leicht unregelm.	12 in 15 Sec.	
1 h. 15 »	19 in 15 Sec. reg.	10 in 15 Sec.	Wiederholtes Erbrechen.
2 h. 35 »	21 in 15 Sec. leicht unreg. schwächer	8 in 15 Sec.	Kann stehen und gehen mit etwas schwachem unsicherem Gang. Reagiert gut.
ca. 22 h.	Herzschlag gelegentlich zu fühlen	4 in 15 Sec. Exspiration etwas verlängert	Kann gehen mit steifen hinteren Extremitäten. Schwacher Gang. Fällt bald. Blutige Diarrhoe.

Ca, 28 h. wird tot aufgefunden.

Nr VI. — Hund, 5,2 kgr. 40 mgr. = 7,69 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Vor Injection	33 in 15 Sec.		
25 Min. nach Injection	24 in 15 Sec. regelm. voll	11 in 15 sec. etwas unregelm.	Conjunctivä deutlich erbleicht, Schleimhaut des Mauls weniger.
65 Min.	16 in 15 Sec. leicht unregelm. meist in Rhythmus	14 in 15 Sec.	Hat verschiedene Male erbrochen, viel weniger lebhaft.
1 h. 25 Min.	17 in 15 Sec.	16 in 15 Sec.	Wiederholtes Erbrechen. Perioden grösserer Atemfrequenz.
2 h. 30 »	17 in 15 Sec.	9 in 15 Sec.	Reagiert gut.
ca. 20 h.	35 in 15 Sec. regelm. sehr schwach	8 in 15 sec.	Reagiert nicht, selbst nicht auf stärkste Reizung. Völlig schlaff kann nicht stehen noch gehen. Conjunctivae nicht mehr bleich.

Ca. 23 h. tot gefunden.

Nr VII. — Hündin, 8,3 kgr. 60 mgr. = 7,228 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Vor Injection	30 in 15 Sec.		
Nach 5 Min.	24 in 15 Sec. grössere Spannung		
15 Min.	23 leicht unregelm. in Rhythmus	gut	Pupillen nicht dilatiert. Conjunct. und Schleimhaut des Mauls ziemlich bleich.
1 h. 10′	21 in 15 Sec. voll.	Exspiration verlängert. 7 in 30 Sec. später 17 in 30 Sec.	Hat wiederholte Male erbrochen. Respiration war zeitweise schnell, sehr unruhig. Versucht alles zu kauen (Kette, Holz, etc.).
1 h. 50′	23 unregelm. Rhythmus	14 verläng. Expir.	Reagiert auf Ruf, aber nur leicht auf starke Reizung. Schwach.
2 h.	22 unregelm.	13 unregelm. oberf.	
2 h. 20′	31 unregelm.	12 Exspir. weniger verl.	Hat verschiedene Male erbrochen. Reagiert auf Anrufen und starke Reizung.
2 h. 30′	27 unregelm. Gruppen von 2 u. 3	12	Kan stehen u. gehen, schwach, unsicher.

Eine zeitlang schien der Hund in demselben Zustand zu verweilen, die Exspiration wurde geräuschvoll und verlängert, schien oberflächlicher und seltener zu werden. Nach etwa 3 h. 15 Min. exitus.

Nr VIII. — Hündin, 9,775 kgr. 58,65 mgr. = 6 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
45 Min.	24 in 15 Sec. leicht unregelm. in Rhythmus	kurz, rapid	Pupillen nicht erweitert. Conjunctivae und Schleimhaut des Mauls bleich. Sehr unruhig.
1 h. 15′	21 geringere Spannung	ca. 56 in 15 Sec.	Conjunctivae haben wieder etwas Farbe, Maul bleich, nach etwa 15 Min. nicht mehr.
2 h. 50′	21 regelm. vol.	rapide	Bewegt sich nicht mehr so lebhaft wie zuvor. Reaction gut, hat verschiedene Male erbrochen.
ca. 19 h.	36 in 15 Sec.	19 in 15 Sec.	Reagiert auf Anrufen u. starke Reizung. Hinterfüsse etwas steif. Wenn aufgerichtet kann einige Schritte gehen mit schwankendem Gang. Fällt bald.
ca. 26 h.	lebt noch		

Am nächsten Morgen tot aufgefunden.

Nr IX. — Hündin, 11,25 kgr. 55,15 mgr. = 4,89 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Nach 20 Min. (Mai 22)	20 in 15 Sec.	32 in 15 Sec. manchmal rascher	Pupillen nicht vergrössert. Conjunctivae und Schleimhaut des Mauls waren bleich vor dem Experiment.
55 Min.	22 leicht unregelm.	33 ziemlich oberflächlich	
1 h. 20 Min.	22	rapide	Die rapide Respiration ist hier und da unterbrochen bei einem tieferen krampfhaften Atemzug. Singultus-ähnlich. Wiederholtes Erbrechen.
1 h. 40 »	21 regelm. voll.	rapide	Sehr unruhig. Reagiert gut. Kann stehen und gehen.
19 h.	48 schwach in 15 Sec.	14 in 15 Sec. regelm.	Reagiert auf Anrufen und Reizung Lässt sicht nicht aufrichten.
Mai 24	36 schwach	8	Lebhaft.
» 26	28 regelm. stärker	4	
» 27	34	5	Nach kurzem Rennen.

Restitutio ad integrum.

Nach der grossen Dosis, die Nr 2 erhielt, stieg der Druck rasch an, um nach ca. 4 Min. seinen Höhepunkt zu erreichen. Mit dem Ansteigen des Drucks wurde der Puls langsamer und blieb so während der Druck allmählich leicht abfiel. Dann trat ganz abrupt unter erneutem Ansteigen des Drucks die Vagusparalyse ein, die nun unter continuierlichem Sinken des Drucks für etwa eine Stunde anhielt. Dann wurde unter unregelmässigen Schwankungen des Drucks der Puls langsamer unregelmässiger und schliesslich sehr schwach. Die Atmung wurde nach der Injection oberflächlich, später nahm ihre Frequenz ab mit deutlicher Verlängerung der Expirationsphase. In Nr 3 kamen grössere Unregelmässigkeiten vor. Eine Verlangsamung des Pulses kam nur unbedeutend zur Erscheinung. Doch auch hier trat die Vagusparalyse ein. Sie war unterbrochen von einem plötzlichen Fall des Drucks mit Stillstand von Herz und Atmung, die sich jedoch der Wiederbelebung durch die künstliche Atmung zugänglich erwiesen.

Die Grenzen unserer Dosierung werden gebildet von 53,72 und 4,89 mgr. pro kgr. Nur der letzte der Hunde überlebte seine Injection. Die scheinbar längere Lebensdauer von Nr 8 scheint darauf hinzudeuten,

dass die Dosis von 6 mgr. sich der nicht tötlichen näherte. Selbstverständlich bedürfte die definitive Feststellung der letalen Dosis hier wie für die intravenöse Injection einer grösseren Versuchsreihe, die wie z. B. die intraperitoneale Serie mit dem Ueberleben eines Hundes nach einer Gabe von 4,2 mgr pro kgr. grössere individuelle Schwankungen zeigen dürfte. Unter anderen haben auf solche individuellen Schwankungen HULTGREN und ANDERSSON hingewiesen. Im Symptomenbild drängte sich in den meisten Fällen neben dem wiederholten Erbrechen eine bedeutende Ruhelosigkeit der Tiere in den Vordergrund. Daneben erfuhr die Atemfrequenz meist eine solche Steigerung, dass sie häufig nicht mehr durch zählen bestimmt werden konnte. Meist war diese Beschleunigung der Respiration vorherrschend, manchmal wie in Nr 6 u. 7 waren in die verhältnissmässig langsame Respiration Perioden höherer Frequenz eingeschaltet. Diese Symptome erstreckten sich auf kürzere oder längere Zeit. Blutige Diarrhoe wurde in Nr 5 gesehen, jedoch wurden nur wenige Hunde im Käfig gehalten, so dass sie übersehen werden konnte. Nr 1 stellte die Atmung ein, während das Herz noch für einige Zeit fortfuhr zu schlagen.

Injection mittelst Lumbalpunction.

Angesichts der Arbeit LEWANDOWSKY's (1), der bei subduraler Injection von Strychnin die Giftwirkung schneller und nach kleineren Dosen auftreten sah, als nach intravenöser Injection, und der nach Injection von Natrium ferrocyanatum eine Wirkung beobachtete, die von der Blutbahn aus auch nach Anwendung der hundertfachen Menge nicht auftrat, wurde daran gedacht, ob nicht dem Epinephrin auf diesem Wege, eine merkliche quantitative oder qualitative Differenz seiner Wirkung zukomme. Zu diesem Zwecke wurde der Duralsack in der Lendenregion blosgelegt, so dass die Injection unter der Leitung des Auges und ohne Verletzung des Marks vorgenommen werden konnte.

(1) Zeitschrift für Klin. Med., Bd. 40, p. 480.

Hund, 10,63 kgr. Aethernarcose.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	144	27 in 10 Sec.	16 in 10 Sec.	
Erste Injec. ca. 40 mgr. = 3,74 pro kgr. Dauer 1 Min nach 3 Min.	122	26	15	Während Injection Krämpfe der hinteren Extremitäten
Nach 8 Min. vor II. Inj.	144	29	15	
Zweite Inject. 160 mgr. = 14,98 pro kgr. Dauer ca. 30 Sec. 2 Min. nach II. Inj.	180	28	13	Nach ca. 17 Min. beginnt sich eine Verlängerung der Exspir. bemerklich zu machen erst undeutlich dann mehr hervortredend.
ca. 7 Min. nach II. Inj.	zw. 220 u. 196	26 unregelm.	22	
nach 13 Min.	zw. 160 u. 144	21 unregelm.	14	
21 Min.	zw. 168 u. 128	5 regelm.	5 oberflächlicher, Exspiration verlängert	
25 »	zw. 184 u. 130	8 grosser Puls gefolgt bei 2 kleinen	3	
32 »	zw. 182 u. 178	ca. 35 Man. folgt nicht	10 Exspirations verlängerung nicht deutlich	Vorher wurde der Puls unregelm. u. rasch, wobei die Schlagweite abnahm.
41 »	144	ca. 40 Man. folgt nicht	10	

Der Druck fährt allmählich abzusinken, während der Puls langsamer und unregelmässiger wird. Die Atmung wird ebenfalls langsamer. Als der Druck auf 68 gesunken war, wurde eine alte Lösung von ca. 80 mgr. intraperitoneal injiciert, ohne jedoch eine Aenderung zu verursachen. Das Abdomen wurde eröffnet und die Gefässe wurden contrahiert gefunden. Während dies geschah fiel der Druck auf 0. Die Atmung hörte nach dem Fall des Druckes auf.

Die erste Injection von 3,74 mgr. pro kgr. hatte nur einen vorübergehenden unbedeutenden Effect. Nach der zweiten Injection von 14,98 mgr. pro kgr. stieg der Blutdruck allmählich an, der Puls wurde langsamer. Nach etwa einer halben Stunde erfolgte unter Ansteigen des mittleren Drucks der Uebergang in die Vagusparalyse. Die Atmung nahm zunächst vorübergehend bedeutend an Frequenz ab. Soweit der eine Versuch einen Schluss zulässt, bedarf es bei dieser Methode der Injection grösserer

Dosen, um einen bedeutenden Effect zu erzielen. Eine Erklärung hierfür dürfte vielleicht in der Verzögerung der Resorption liegen. Nach der zweiten Injection wurde die Spritze ca. eine halbe Stunde in Lage gelassen. Nach Entfernung der Spritze entwichen der Nadel 2,6 c.c. einer dunklen Flüssigkeit — die eingespritzte Menge betrug 8 c.c. — die eine sehr intensive Grünfärbung mit $FeCl_3$ gaben. Der Sectionsbefund differierte nur in sofern von den anderen, als in einem ca. 2 cm. umfassenden Stück des Lendenmarks, entsprechend der Gegend des Einstichs in den Duralsack zahlreiche Ecchymosen gefunden wurden. Da nur einige wenige Tropfen der Cerebrospinalflüssigkeit vor der Injection entwichen, dürften diese Blutungen wie sie OSSIPOW (1) nach der Lumbalpunction fand, nicht dem Entziehen der Flüssigkeit zuzuschreiben sein.

Zwei Hunde von 10,68 und 7,13 kgr. erhielten je 300 und 50 mgr. einer Epinephrinlösung intrastomachal. Es folgte promptes Erbrechen, nach welchem die Hunde sich rasch erholten. Einer dieser Hunde erhielt später 5 Capseln à 20 mgr., die mit einer Keratinhülle versehen waren. Eine dieser Capseln wurde geöffnet erbrochen. Aus Versehen wurde der Hund nicht im Käfig gehalten, so dass die Möglichkeit vorliegt, dass die Capseln ungelöst abgingen (in dem Raume in dem die Hunde gehalten wurden, wurde keine gefunden). Jedenfalls zeigte der Hund keine Symptome.

Wir haben noch einige Symptome zu besprechen, auf die teilweise nicht besonders geachtet wurde oder die sich in unregelmässiger Weise in das Symptomenbild einfügten. Auf die von BLUM (l. c.), ZUELZER (2), HERTER u. RICHARDSON und HERTER (l. c.) beschriebene Glycosurie muss kurz eingegangen werden. Da von den intravenös (untersucht wurden 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 15 und 16, es reducierten 1, 2, 8, 9, 13) und subcutan injicierten Hunden der Urin nicht vor dem Experiment untersucht werden konnte und da besonders die intravenös injicierten Hunde meist zu rasch starben, während von ihnen wie von den subcutan injicierten häufig wenig manchmal gar kein Urin erhalten werden konnte, können wir uns auf die Resultate beschränken, denen unter diesen Umständen einige Bedeutung zukommt. Der Urin wurde der FEHLING'schen und häufig der Fermentprobe unterworfen. Von der intravenösen Serie wurde der Urin von Nr 16, der am nächsten Tage in der Pfanne gefunden wurde, frei von reducierender Substanz gefunden. Nr 4

(1) Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde. Bd. 19, April 1901.

(2) Berliner klin. Wochenschrift, 1901, Nr 1209.

und 5 der subcutanen Serie gaben einen Urin, der der Blase oder Pfanne entnommen, nicht reducierte. Der Urin von 2, 3, 4, 6, 8 und 9 der intraperitonealen Serie, die teilweise auf Fleischdiät gesetzt worden waren, wurde vor der Injection mit negativen Resultat untersucht. Nur der Urin von 2, wo sehr wenig Urin in der Blase gefunden wurde, reducierte später nicht, der Urin der übrigen reagierte positiv und zwar mit Ausnahme von 3 stark. Der Urin von Nr 7 der ebenfalls einige Tage nur Fleisch erhalten hatte, konnte nur 40 und 50 Min. nach der Injection gesammelt werden er reducierte dann nicht. Verschiedene Versuche den Hund zu katheterisieren blieben erfolglos. Von 5 und 11 wurde kein Urin vor der Injection erhalten, der von 11 reducierte später, der von 5 nicht. Der Urin von 4, 6, 8 und 9 enthielt Albumen. So weit wir es zu beurteilen in der Lage sind stimmen unsere Resultate mit denen HERTERS überein und verweisen wir auf die Arbeiten dieses Autors für Einzelheiten.

In einigen der Hunde, die der Narcose unterworfen waren, trat nach der Injection eine Tendenz zu Tage aus der Narcose zu erwachen, wie dies auch schon von anderer Seite erwähnt wurde. Die Abkühlung, die in unseren Serien hauptsächlich nach der intraperitonealen Injection auffiel, wurde weniger augenfällig auch in den anderen Serien beobachtet. HULTGREN und ANDERSSON l. c. widmen diesem Phenomen ihre besondere Aufmerksamkeit. Manchmal sahen wir eine bedeutende Salivation eintreten was mit LANGLEY's (l. c.) Resultaten übereinstimmen würde. In einigen Fällen wurde ein Erbleichen der Conjunctivae und der Schleimhaut des Mauls beobachtet, sowie eine Dilatation der Pupille, die besonders LEWANDOWSKY (1) zum Gegenstand seiner Untersuchungen erhob. Auf den Befund von wenig Urin in der Blase, sowie auf das Auftreten von Albumen im Urin dürfte vielleicht die Arbeit von E. BARDIER und FRENKEL (2) einiges Licht werfen, besonders wenn in Erwägung gezogen wird, dass wir mit sehr grossen Dosen arbeiteten. Diese Autoren fanden nach Extractinjection manchmal eine Unterbrechung der Urinsecretion für 2—3 Minuten. Nach den Angaben in HERMANN's Handbuch der Physiologie (3) genügt schon eine Unterbrechung der Nierencirculation von 1 1/2 Minuten, um Eiweiss im Harn erscheinen zu lassen.

In vielen Fällen machte sich die eintretende Schwäche zunächst in den Hinterfüssen geltend, die häufig eine gewisse Steifigkeit zeigten.

(1) Archiv für Physiol. u. Anat. phys. Abth. 1899.
(2) Comptes rend. de la soc. de biol., 1899, p. 544.
(3) 1893, Bd. I, S. 369.

Gelegentlich wurden leichte Muskelkrämpfe gesehen. Die Reaction der Tiere auf Reizung war häufig vermindert, so dass eine solche manchmal nur auf stärkste Reizung erfolgte.

Die Sectionsbefunde stimmten so weit überein, dass eine gesonderte Besprechung überflüssig erscheint. Sie unterlagen gewissen Variationen, die sich jedoch mehr auf den Grad als auf die Art der Läsionen erstreckten und die innerhalb der einzelnen Serien ebenso stark hervortraten, als zwischen den Serien. Nach der Eröffnung des Abdomens fand sich manchmal etwas blutige Flüssigkeit in der Peritonealhöhle. Das Peritoneum war in der Regel klar, häufig war das eingelagerte Fett injiciert und manchmal war es der Sitz kleiner Blutungen. Der peritoneale Ueberzug der Gedärme zeigte in einigen Fällen besonders am unteren Ileum und Colon Hämorrhagien, die mehr oder weniger ausgedehnt waren, ohne jedoch bedeutende Grösse zu erreichen. In einigen Fällen verwischten sulzige blutige Massen im Omentum, Mesenterium und an den Organoberflächen das Bild. Ihr Vorhandensein war aber stets mit der Anwesenheit freier Rundwürmer in der Bauchhöhle verknüpft. Die Därme sahen meist dunkel aus. Die Milz war meist hyperämisch und in Teilen der Sitz manchmal ausgedehnter infarctähnlicher Hämorrhagien. Die Nieren waren häufig hyperämisch in wechselnden Graden, auch bestand keine Uebereinstimmung zwischen der rechten und linken Niere desselben Tieres. Die Nebennieren hatten manchmal keine Veränderungen aufzuweisen, manchmal jedoch fanden sich hämorrhagische Herde in den Capseln, die sich bisweilen in die Rinde erstreckten. Peripancreatische Hämorrhagien manchmal in grosser Ausdehmung, Ecchymosen und grosse blutige Extravasate an der Oberfläche und im inneren der Drüse waren die Veränderungen die am Pancreas gefunden wurden, das nur in seltenen Fällen entweder nur hyperämisch oder unverändert sich präsentierte. Die ausgedehntesten Affectionen folgten der intraperitonealen Injection. Die Gallenblase selbst war nie afficiert, ihr peritonealer Ueberzug zu Zeiten hämorrhagisch. Die Leber war meist hyperämisch und in Stellen mit Blut durchtränkt. Der Oesophagus war normal. Im Magen fand sich unregelmässig ausgebreitete Congestion der Schleimhaut. Die Därme durchliefen jeden Grad von leichter Congestion angefangen bis zu den ausgedehntesten Hämorrhagien, auch hier erwiesen sich die intraperitoneale Injectionen am effectvollsten. Waren die Veränderungen ausgesprochen, so fanden sich blutige Extravasate in Mucosa und Submucosa, während das Oberflächenepithel und ein Teil der Drüsenepithels geschwunden waren. Die Blasenschleimhaut war nur selten besonders

blutreich, noch seltener waren kleine Hämorrhagien in ihr zu sehen und nur einmal enthielt die Blase blutigen Urin. Die Pleurahöhle enthielt ebenfalls nur selten blutige Flüssigkeit, die Lungen hatten stets blutige Extravasate aufzuweisen, die in manchem Fällen mit weiter Basis der Pleura aufsassen, um sich nach innen auf dem Schnitt heilförmig zu verjüngen, zugleicher Zeit jedoch waren häufig unregelmässige Extravasatherde in der Lunge verteilt. In einzelnen Fällen waren ganze Lappen apoplectisch und einmal war die ganze Lunge derart verändert, dass sie das Bild einer stark hyperämischen Leber darbot. Die Pericardialhöhle enthielt hie und da etwas blutige Flüssigkeit. Das Herz war schlaff, in Diastolestellung, mit Coagula gefüllt. Am Apex zeigte sich constant ein blutiges Extravasat, das epicardial oder besser subepicardial gelagert war, sich manchmal ein wenig in den Muskel erstreckte oder durch den Muskei hindurch sich mit einen endocardialen Extravasat verband. Dieses kleine Extravasat an der Herzspitze wurde nur in seltenen Fällen allein angetroffen, meist fanden sich Extravasate über das ganze Herz zerstreut — die Vörhöfe eingeschlossenen — die dann mit besonderer Mächtigkeit im Sulcus intraventricularis sich vorfanden. Der Herzmuskel war häufig der Sitz mehr oder weniger ausgedehnter Blutungen. Die Herzklappen zeigten selten kleine hämorrhagische Herde an ihrer Basis, die Aorten und Pulmonalklappen nie. Dagegen fanden sich im Endocard der Herzhöhlen alle Grade blutiger Extravasation. Eine Prädilectionstelle schien der conus pulmonalis auszumachen. Die Aorta war in den Fällen, in denen sie eröffnet wurde normal. Die Thymus war hyperämisch und hatte fast stets kleine blutige Herde an ihrer Oberfläche und im Inneren der Drüse aufzuweisen. Die Schilddrüse wurde nur in wenigen Fällen herausgenommen und zeigte dann keine Veränderung. Gehirn und Rückenmark wurden in zwei Fällen untersucht. In einem Falle von intraperitonealer Injection, in dem das übrige Bild gut ausgeprägt war, konnten keine makroscopischen Veränderungen wahrgenommen werden : in dem anderen Falle fand sich nach subcutaner Injection mit weniger schweren intestinalen Veränderungen, eine deutliche Anämie der Hirnrinde. In zwei weiteren Fällen intraperitonealer Injection, in denen nur das Hirn entfernt wurde, fand sich nichts besonderes. Die blutigen Extravasate in den Eingeweiden und im Pancreas finden sich auch von Herter und Richardson (l. c.) beschrieben. Auch der Hund von Fürths hatte eine hämorragische Enteritis. Blutige Extravasate in Lungen, Hirn und Herz beschrieb Cybulski (l. c.), der diese und Lungenödem als accidentelle Todesursache ansah, die mit der Extractwirkung nicht in Verbindung stehen sollten. Gluzinski (l. c.) fand Ecchymosen der Pleura

und des Pericards neben dem Lungenödem. HULTGREN und ANDERSSON (l. c.) fanden Lungenödem, Lungenblutung und subpleurale Blutungen. LANGLOIS (l. c.) spritzte seinen Tieren Pepton ein, um die bei anfänglich normalem Blutdruck beobachtete Congestion und Blutung in Lungen und Gehirn zu vermeiden. Bedeutendere Grade von Lungenödem, das übrigens, wie es scheint, meist bei Kaninchen gefunden wurde, waren in unseren Tieren sicher nicht vorhanden.

Es erübrigt noch auf die Frage nach der Todesursache einzugehen. Angesichts der Fälle, in denen die künstliche Atmung im Stande war die Tiere selbst für geraume Zeit am Leben zu erhalten und in denen mit dem Aufhören der künstlichen Atmung der Druck unwiederruflich fiel, ist die Annahme des Todes durch Respirationslähmung wohl gerechtfertigt. Dass die Atmung durch Epinephrin häufig schwer geschädigt wird, ist ohne weiteres aus den mitgeteilten Versuchen ersichtlich. GLUZINSKI (l. c.) berichtet der Tod trete ein unter Dyspnoeerscheinungen und allgemeiner Lähmung, wobei künstliche Atmung das Leben manchmal verlängere bei gut erhaltener Herzthätigkeit. VINCENT (l. c.) nimmt ebenfalls einen Einfluss auf das Atemcentrum an. DUBOIS' (l. c.) Tiere gingen in Asphyxie ein und GOURFEIN (l. c.) drückt sich dahin aus, das erste Symptom nach der Injection sei Atmungsbeschwerde die sich fortschreitend bis zum Tode steigere, während die Herzschläge später afficiert werden. Und in einigen Fällen fand er die Vorhöfe noch 10 Min. nach dem Tode schlagend. Auch in v. FÜRTH's (l. c.) Versuchen spielt der Respirationsstillstand eine bedeutende Rolle sowie in denen ABEL's, der wie oben erwähnt das Epinephrin oder besser Monobenzoylepinephrin $C_{17}H_{15}NO_4$, und seine Derivate als Atemgift bezeichnet. Dagegen scheint eine Herzlähmung in den Fällen den Tod zu verursachen, in denen während des plötzlichen Falles des Drucks die Respiration zunächst weitergeht. Die Schnelligkeit, mit der diese Lähmung manchmal eintritt, zumal bei zuvor geschädigtem Herzen, sowie die Versuche OLIVER's und SCHÄFER's (l. c.) die durch continuierliches Einfliessenlassen von Extract in eine Vene den Druck längere Zeit auf der Höhe erhielten, ohne dass Herzlähmung eintrat, (Allerdings sprechen die Autoren in Vol. 17 (1) von sehr heftigen cardio-respiratorischen Störungen), machen es unwahrscheinlich, dass eine Ermüdung des Herzens, hervorgebracht durch die vermehrte Arbeit, eine bedeutende Rolle spielt, und es wäre wohl eher an eine directe Schädigung des Herzens zu denken. Dass die Extracte eine directe Wirkung auf das

(1) Journal of Physiology, vol. 17.

isolierte Herz ausüben ist durch die Arbeiten GOTTLIEB's(1), HEDBOM's(2), BORUTTAU's (l. c.) und CLEGHORN's(3) dargethan(4). Ganz besonders interessiert uns hier die Angabe CLEGHORN's, dass grosse Dosen die isolierte Herzspitze nach 4 oder 5 enormen Contractionen in fibrilläre Zuckungen versetzten. In den Fällen, in denen unter gleichzeitiger schwerer Störung der Atmung der Blutdruck allmählich fällt mit unregelmässigem Pulse, dürfte es schwierig fallen zu entscheiden, ob Atmungsstörung oder Herzschädigung mehr zum Endresultat beitragen. Dass eine Herzschädigung eingetreten ist, ist aus dem Umstande ersichtlich, dass, wie oben erwähnt, die Druckcurve solchen sehr ähnlich ist, wie sie in dem Endstadium der Digitalis- und Aconitwirkung aufgezeichnet werden (Curve III). Dafür kann auch der Versuch verwendet werden, wo in dem Endstadium die Vagi durchtrentt wurden, ohne dass weder das Durchschneiden der Vagi, noch die Reizung der peripheren Stümpfe den geringsten Einfluss auf das Herz ausübten, nachdem der Puls schon langsamer geworden war. In den Fällen, in denen die Hunde nicht mit dem Kymographion verbunden waren, ist eine Entscheidung, ob Herzoder Atemstillstand das Ende herbeiführten, ebenfalls nicht mit Sicherheit zu treffen. So sehen wir einmal den Atmungsstillstand zuerst eintreten, während anderemale der Herzschlag nicht mehr zu fühlen war, während die Atmung noch nicht erloschen war. Jedoch sind solche Beobachtungen nicht exact genug, um zu irgendwelchen Schlüssen zu berechtigen. Es ist fernerhin anzunehmen dass in den Fällen, in denen sich ausgiebige blutige Extravasate in den Lungen und im Herzen fanden, diese grobpathologischen Veränderungen, die wir wohl als einen Ausdruck der Giftwirkung anzusehen haben, sich an der Herbeiführung des letalen Ausgangs beteiligten.

Wenn wir unsere Resultate zusammenfassen, so ergiebt sich aus unseren Versuchen sowie aus den Angaben die sich in der Literatur verzeichnet finden, dass das wirksame Princip der Nebennieren, das Epinephrin, das unter dem Namen des Adrenalin in dem Handel gebracht wird, ein starkes Gift ist, das in genügend grossen Gaben wiederholtes Erbrechen verursacht und nach einer Periode der Aufregung und Ruhelosigkeit zu rasch eintretender Schwäche führt, die sich, häufig unter Auftreten einer

(1) Arch. f. exp. Pathol. u. Parmak. Bd. 43, S. 28.

(2) Skandinavisches Archiv für Physiol. Bd. 8, S. 160.

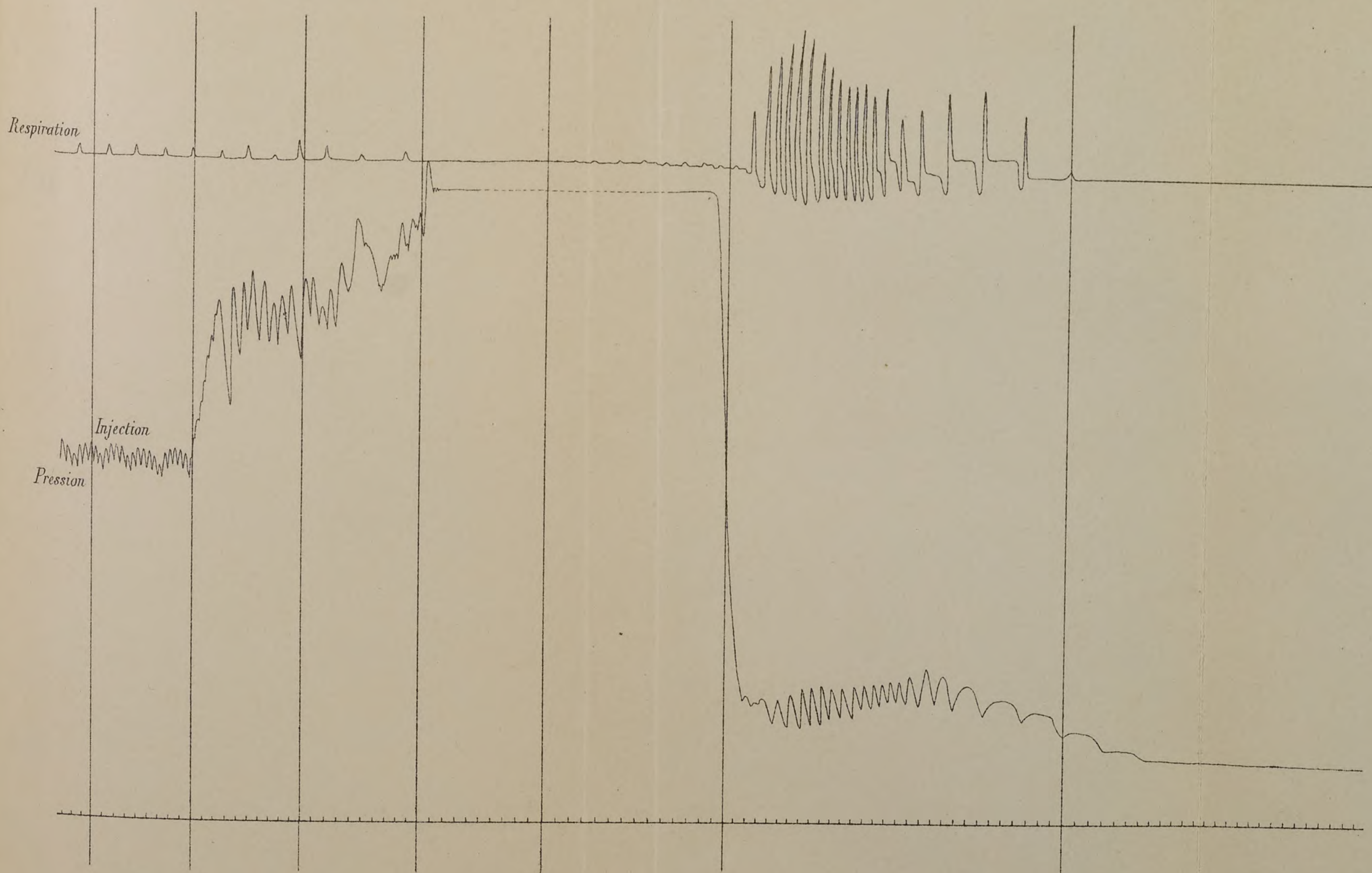
(3) American Journal of Phys., 1899, vol II, p. 273.

(4) Nach CORONA und MORONI (Münchner med. Wochenschrift, 1898, p. 939) wirkt das kaltgewonnene wässrige Extract excitierend und dann lähmend auf die Herzaction.

blutigen Diarrhoe, zur völligen Prostration steigert, in welcher die Tiere zu Grunde gehen. Der Sectionsbefund ist ein ziemlich characteristischer. Der Tod kann bei acuter Vergiftung durch Atmung oder Herzlähmung oder durch beide verbunden verursacht werden. Nach intravenöser Injection von 0,99 mgr. pro kgr. blieb ein Tier am Leben, während nach 2 mgr. pro kgr. der Tod rasch eintrat. Die letale Dosis liegt demnach zwischen 1 und 2 mgr. pro kgr. Die subcutane Injection benötigt einer grösseren Dosis, um den Exitus herbeizuführen, 4,89 mgr. pro kgr. liessen ein Tier am Leben, während 6 mgr sich als letal erwiesen. Die letale Dosis für intraperitoneale Injection liegt nach HERTER zwischen 0,5 und 0,8 mgr. pro kgr. Die definitive Feststellung der letalen Dosis für die verschiedenen Arten der Injection bedarf selbstredend einer grösseren Versuchsreihe. Trotzdem ermahnen unsere Resultate zur Vorsicht bezüglich der Anwendung der Epinephrins zu therapeutischen Zwecken und es ist daran zu denken, dass der menschliche Körper vielleicht weniger resistent ist gegenüber dem Gifte als der des Hundes. Ganz besonders gefährlich erscheint die intravenöse Anwendung in Collapszuständen, vor der schon GERHARDT (l. c.) warnte. So kam ein Fall zu meiner Kenntnis, in dem 8 c.c. einer Lösung des käuflichen Epinephrins in ca. 1/2 lit. physiol. Salzlösung langsam intravenös injiciert wurden, ein Vorgehen, das zu bedrohlichen Erscheinungen führte.

Baltimore Md., 1 September 1902.

Curve I.

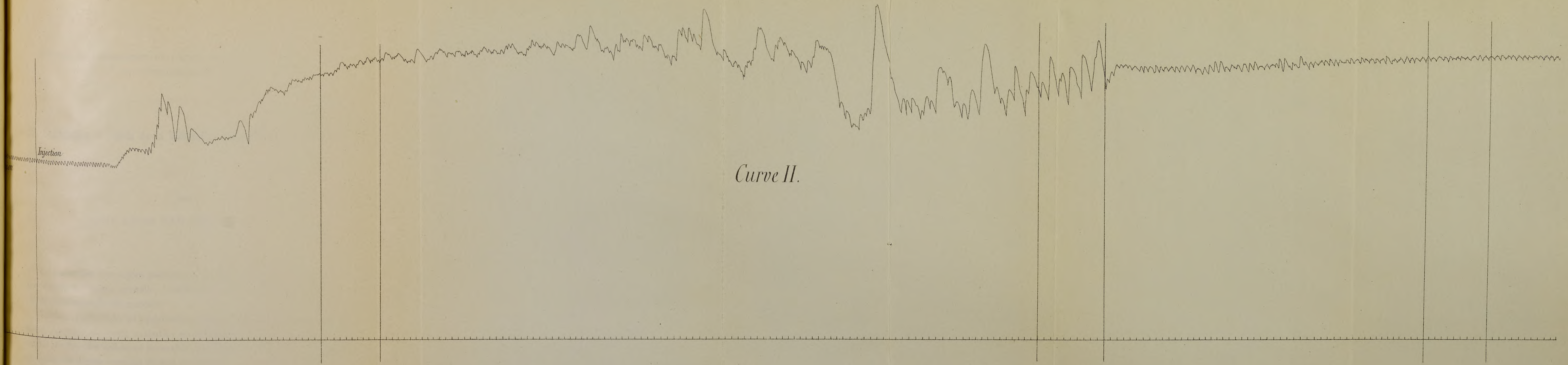


Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thérapie.

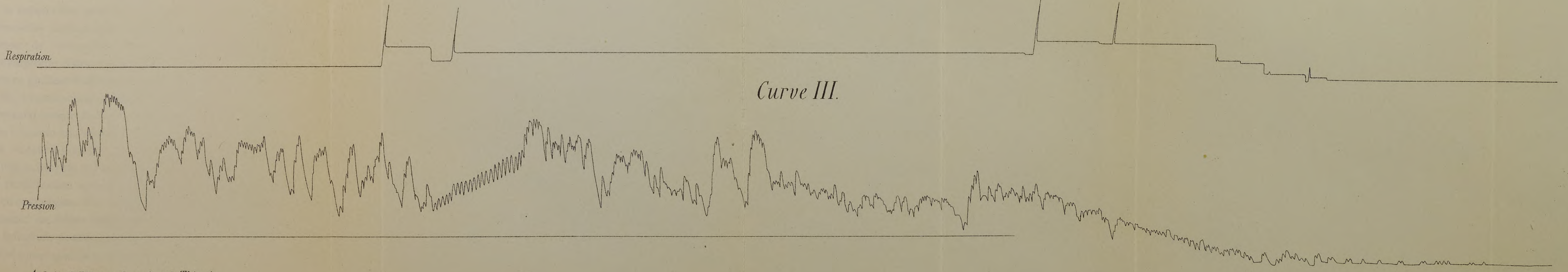
Lith P. Allaert.

blutigen
Grunde
Tod ka:
durch b
von 0,9
pro kgr
1 und 2
Dosis, ı
am Lel
intraper
kgr. Di
Arten c
Trotzde
dung d
denken,
gegenül
erscheir
GERHAR
8 c.c. c
Salzlösı
bedrohl

Ba



Curve II.



Curve III.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

27. Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale chez le lapin

PAR

LE Dr LUCIEN VAN DEN BULCKE.

La recherche d'un agent palliatif ou curatif de la tuberculose est plus que jamais, à l'heure actuelle, l'objet des observations cliniques et de l'expérimentation du laboratoire.

La découverte d'un tel agent sera d'autant plus aisée qu'on connaîtra mieux l'essence de cette maladie; et inversément, pour décider si un remède exerce une influence favorable sur l'infection tuberculeuse, il faut connaître des signes certains de son évolution.

Chez l'homme, la tuberculose peut être ou devenir tellement occulte qu'il est presque impossible parfois, pour un individu donné, de certifier s'il est ou non porteur de tubercules; comme d'autre part, en cas de disparition de tout symptôme d'une tuberculose manifeste, les meilleurs phthisiologues actuels se gardent d'affirmer la guérison, et proposent même d'éliminer ce terme de la nomenclature thérapeutique (TURBAN).

La diagnostic précoce certain de la tuberculose s'établit avant tout par la présence du bacille tuberculeux, ensuite par la réaction caractéristique à la tuberculine (KOCH, NOCARD), peut-être par l'agglutination (ARLOING). Ces deux derniers symptômes, plus ou moins pathognomoniques aussi, doivent s'expliquer par une modification spéciale qu'impriment à l'organisme le bacille tuberculeux ou ses poisons. Par conséquent l'étude systématique de l'organisme tuberculeux, en même temps qu'elle précise l'évolution et le mécanisme de cette infection, pourra contribuer à élucider la question de

la prédisposition à la tuberculose, et celle, aussi, de l'existence d'une tuberculose latente ou douteuse.

C'est à ce dernier groupe d'études qu'appartiennent les recherches exposées dans ce mémoire; elles ont porté d'abord sur les modifications du sang et de l'état nutritif dans la tuberculose expérimentale chez le lapin.

Pour le sang, nous avons étudié spécialement les modifictions : du nombre des globules rouges et des globules blancs; de la teneur en hémoglobine et du pouvoir osmotique des érythrocytes; de l'alcalinité et de la densité, enfin du pouvoir agglutinant.

Cette partie de notre travail comporte donc les chapitres suivants :

Chapitre I. — Globules rouges. 1° Modifications du nombre; 2° Modications de la teneur en hémoglobine; 3° Hémolyse par les solutions salines.

Chapitre II. — Globules blancs. Variations du nombre.

Chapitre III. — Alcalinité et densité.

Chapitre IV. — Pouvoir agglutinant.

Ces différents points ont été étudiés uniquement, nous le disions déjà plus haut, sur le sang du lapin, jeune ou adulte, rendu tuberculeux par injection intraveineuse ou intrapéritonéale d'une culture pure de tuberculose humaine, d'une émulsion de crachats riches en bacilles ou de poumons tuberculeux de l'homme et du lapin. Avant d'être inoculés, comme aussi dans la suite, les animaux étaient tenus en observation et soumis à un régime constant, de sorte qu'au moment de l'infection ils se trouvaient en équilibre nutritif. Les modifiations du poids, notées chaque jour, nous renseignent mieux ainsi sur l'évolution de la tuberculose, et elles nous permettent de tirer quelques conclusions au sujet du bilan nutritif des animaux tuberculeux; celles-ci feront l'objet du chapitre V.

Enfin, comme le sang des lapins tuberculeux est modifié en divers sens, nous avons recherché quelle est l'influence sur la tuberculose de la transfusion du sang d'un lapin normal ou apparemment immunisé contre la tuberculose à l'animal infecté; ces expériences sont consignées dans le chapitre VI qui termine notre mémoire.

Chapitre I. — Globules rouges.

1° VARIATIONS DU NOMBRE.

L'étude du nombre des hématies dans la tuberculose humaine fit l'objet de multiples recherches cliniques.

La plupart des auteurs(1) sont d'accord pour admettre une diminution du nombre des globules rouges; celle-ci, parfois peu notable, pourrait exceptionnellement réduire le chiffre à 730,000 (v. LIMBECK).

Qnelques uns(2) admettent cependant qu'au début de la tuberculose le nombre des globules rouges peut être normal. En tous cas, le degré d'anémie ne serait pas en rapport avec la gravité de la phthisie (LAACHE).

Quant aux modifications des érythrocytes dans la tuberculose expérimentale chez le lapin, elles n'ont pas encore été étudiées, que nous sachions; dans la littérature, malgré nos recherches, nons n'avons trouvé aucun travail sur cette question.

Technique. — Pour l'énumération des globules rouges, nous avons employé l'hématomètre de THOMA, le sang étant dilué au centième dans la liqueur de HAYEM(3).

Nous nous sommes efforcé de réaliser toujours des préparations identiques. Invariablement nous comptions les globules rouges dans quatre carrés à chaque coin du champ quadrillé; avec une même dilution sanguine nous faisions trois préparations, de sorte qu'en tout nous comptions 48 petits carrés. Enfin nous prenions la moyenne, qui est le chiffre inscrit dans nos tableaux. Le sang fut prélevé par piqûre au moyen de la lancette de LAKER, à la veine marginale de l'oreille de l'animal, après nettoyage préalable avec de l'alcool à 95°.

Nous donnons d'abord l'énumération des globules rouges sur les lapins que nous avons tenus en observation avant l'infection tuberculeuse et en général suivis ensuite durant toute l'évolution de leur maladie. Les chiffres obtenus sont réunis en tableaux et quelques uns mis en graphiques; ces derniers permettent de se représenter plus facilement les modifications du nombre des hématies.

Après cela, nous exposons les résultats des énumérations isolées faites sur de nombreux lapins à divers stades de la tuberculose.

Les faits constants, résultant de ces énumérations, sont exprimés par les conclusions qui terminent ce chapitre.

---

(1) MALASSEZ M. L. : *Recherches sur la richesse du sang en globules rouges chez les tuberculeux*. Progrès médic. 1874, n° 38. LACKER : Wiener med. Woch. 1886, n° 27, p. 960. BIERFREUND : Arch. f. klin. Chir. T. 41, p. 1. FENOGLIO : Wien. med. Jb. 1882, p. 635.

(2) VON LIMBECK : *Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes*. 1892, p. 125. FISCHER, IENA. S. LAACHE : *Die Anämie*. Christiania 1883. DEHIO : *Bluluntersuchungen bei der durch Phthisis pulm., Carcinom, Syphilis und Botriocephalus latus bedingten Anämie*. Petersb. medic. Wochenschr. 1891, n° 1. Deutsche med. Woch. 1892, p. 484.

(3) La liqueur de HAYEM se compose de : bichlorure de mercure, 0,5; sulfate de soude, 5,0: chlorure de sodium, 1,0; eau distillée, 200,0.

Expérience I.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges
	10 déc. 1900	3748	
	18 déc. 1900	3658	7.025.000
	21 déc. 1900	3683	7.200.000
	23 déc. 1900	3722	
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3670	7.150.000 (moyenne)
	27 déc. 1900	3680	7.000.000
	11 janv. 1901	3442	3.280.000
	15 janv. 1901	3248	2.250.000
	17 janv. 1901	3250	2.440.000
	25 janv. 1901	3128	2.950.000
	29 janv. 1901	2960	3.720.000
	15 févr. 1901	2413	3.525.000
	18 févr. 1900	2100	mort accidentellement.

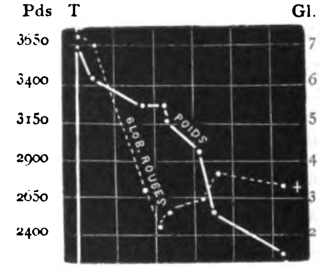


Diagramme I. (Expérience I.)

Cet animal, qui recevait tous les jours la même ration(1) depuis plusieurs mois, fut tenu en observation spéciale pendant 15 jours avant l'infection; il présentait un poids moyen d'environ 3700 gr. et un chiffre moyen de globules rouges de 7.150.000. Le 24 déc. 1900 nous pratiquons, dans la veine marginale de l'oreille, une injection de 1 c.c. d'une émulsion épaisse de culture sur agar dans la solution physiologique.

Les globules rouges diminuent bientôt, pour atteindre leur minimum, soit 2.250.000. 21 jours après l'inoculation (15 janv. 1901).

A partir de ce jour, le chiffre des globules rouges se relève légèrement, tandis que le poids continue de descendre.

52 jours après l'injection le nombre des globules rouges est de 3.525.000. Trois jours plus tard l'animal succombe accidentellement. Le poids est tombé à 2100 gr.

A l'autopsie, nous constatons une tuberculose miliaire grisâtre.

Expérience II.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges
24 nov. 1900	3010	
10 déc. 1900	2930	

(1) Il en est de même pour tous les animaux mis en expérience; cette ration consistait en 200 gr. de carottes et 50 gr. d'avoine.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges
	20 déc. 1900	2903	4.400.000
	23 déc. 1900	2400	4.830.000
Tuberculosé le	24 déc. 1900	2907	
	27 déc. 1900	2808	4.410.000
	9 janv. 1901	2653	3.350.000
	13 janv. 1901	2654	2.525.000
	15 janv. 1901	2523	2.150.000
	16 janv. 1901	2396	mort.

Pendant que cet animal fut tenu en observation, se manifesta déjà une chute en poids. Le jour de l'infection il pèse 2907 gr. Le sang, prélevé la veille, nous donne seulement une moyenne de 4.380.000 érythrocytes, chiffre d'environ 2.000.000 inférieur à la normale.

Le 24 décembre 1900 injection identique à celle du n° 1. 15 jours plus tard le chiffre des hématies est tombé à 3.350.000.

L'animal succombe le 22e jour; la veille il n'avait plus que 2.150.000 globules rouges. Le poids est tombé à 2396 gr.

A l'autopsie nous constatons : outre une tuberculose miliaire débutante du poumon, une augmentation considérable du volume de la rate et du foie, ce qui, avec la chute en poids avant l'infection, rend probable un état morbide antérieur à la mise en expérience. Ceci nous explique l'hypoglobulie existant dès le début, mais s'accentuant ensuite par l'infection tuberculeuse. (A propos des globules blancs, nous reparlerons d'ailleurs de cet animal.)

Expérience III.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges
	10 déc. 1900	3287	
	19 déc. 1900	3370	6.600.000
	20 déc. 1900	3320	6.650.000
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3373	
	26 déc. 1900	3315	6.235.000
	4 janv. 1901	3325	5.000.000
	8 janv. 1901	mort.	

Animal d'un poids moyen constant d'environ 3300 gr. Les globules rouges atteignent, à l'état normal, un chiffre dépassant 6.600.000. Il fut inoculé le même jour et de la même manière que les deux précédents.

Dix jours après l'inoculation, le poids n'a pas sensiblement varié, mais les globules rouges ne sont plus qu'au nombre de 5.000.000.

Quatorze jours après l'infection l'animal meurt, son poids est descendu à 3028 gr.

A l'autopsie nous trouvons les poumons uniformément congestionnés, avec de nombreux petits points hémorrhagiques, ce qui explique la mort si précoce de l'animal.

Expérience IV.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges
	1 juill. 1901	1818	
	6 sept. 1901	2107	
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2350	

Dates	Poids en gr.	Globules rouges
24 sept. 1901	2150	3.940.000
3 oct. 1901	2310	3.200.000
7 oct. 1901	1924	mort.

Animal jeune tenu en observation depuis quatre mois et dont le poids augmenta progressivement. Le jour de l'infection, le poids est de 2350 gr. Le 20 sept. 1901, l'animal est inoculé, par injection dans le péritoine d'une émulsion de crachats tuberculeux.

Le nombre des globules rouges n'a pas été déterminé avant l'infection ; 4 jours après il n'est plus que de 3.940.000 et le poids de 2150 gr. Cette chute si considérable des globules rouges déjà 4 jours après l'inoculation est probablement le fait de l'infection déterminée par le microbe coexistant dans les crachats tuberculeux.

Après 13 jours les globules rouges sont tombés au chiffre de 3.200.000.

Le 17e jour, l'animal succombe; le poids est descendu à 1934 gr.

A l'autopsie, nous constatons que les poumons sont congestionnés et présentent en certains endroits des points hémorrhagiques.

Expérience V.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges
16 avril 1901	2525	7.275.000
7 mai 1901	2600	7.200.000
Tuberculosé le 8 mai 1901	2585	
20 mai 1901	2548	4.900.000
14 nov. 1901	1920	

Animal de poids moyen constant d'au delà 2500 gr. Le nombre des globules rouges dépasse 7.000.000.

Le 8 mai 1901, l'animal subit l'inoculation dans la veine marginale de l'oreille d'une culture pure, et 12 jours après le chiffre des hématies n'est plus que de 4.900.000, alors que le poids est à peine diminué. L'animal a survécu pendant très longtemps sans présenter de baisse notable en poids, ce qui dénote une infection relativement bénigne. Il meurt le 14 novembre 1901, pesant 1920 gr.

Expérience VI.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges
6 sept. 1901	2270	.
Tuberculosé le 20 sept. 1901	2400	6.000.000
21 sept. 1901	2406	5.800.000
26 sept. 1901	2397	4.450.000
30 sept. 1901	2358	4.125.000
11 oct. 1901	2220	2.975.000
21 oct. 1901	2180	4.600.000
6 nov. 1901	2300	5.200.000
16 nov. 1901	2304	5.000.000
14 déc. 1901	2432	5.500.000
Tuberculosé le 16 déc. 1901	2400	
21 déc. 1901	2417	5.200.000
6 janv. 1902	2380	4.775.000

Dates	Poids en gr.	Globules rouges
15 janv. 1902	2302	4.400.000
3 févr. 1902	2155	4.400.000
24 avril 1902	1952	mort.

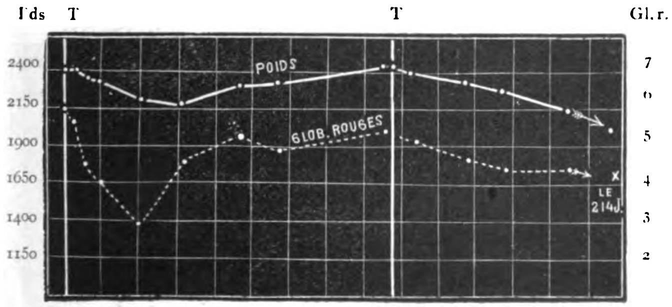


Diagramme II. (Expérience VI.)

Animal en voie de développement, dont le poids augmente de jour en jour.

Le 20 septembre 1901, il subit une première injection intrapéritonéale d'une émulsion de crachats tuberculeux; le poids est de 2406, le nombre des hématies de 6.000.000.

Après cette première injection, le nombre des globules rouges diminue progressivement; le chiffre minimum de 2.975.000 est atteint le 21e jour. Le poids est tombé à 2220. A partir de ce moment, le nombre des hématies regagne peu à peu un chiffre voisin du taux primitif; le poids remonte de même. Deux mois et demi après cette première injection, le nombre des globules rouges est de 5.500.000 et le poids de 2432.

Le 16 déc. 1901, nous pratiquons la seconde infection, avec une culture pure.

La chute du nombre des hématies réapparait, mais elle n'est ni aussi brusque ni aussi considérable que la première. Le minimum observé est de 4.400.000 globules rouges.

Environ 48 jours après la seconde inoculation, nous abandonnons l'observation de l'animal qui sert à d'autres expériences.

Il meurt quatre mois après la deuxième infection, le poids est de 1952 (le 24 avril 1902) et à l'autopsie nous trouvons, dans les deux poumons, des nodules largement abcédés. Le foie est volumineux, les reins sont bosselés et sclérosés, les testicules fort augmentés de volume et ulcérés.

Expérience VII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges
	10 déc. 1900	3127	
	19 déc. 1900	3113	7.000.000
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3190	6.950.000
	25 déc. 1900	3054	6.900.000
	2 janv. 1901	3280	3.575.000
	3 janv. 1901	3217	3.440.000
	12 janv. 1901	2922	2.900.000
	15 janv. 1901	2875	2.400.000

Dates	Poids en gr.	Globules rouges
18 janv. 1901	2882	2.860.000
22 janv. 1901	3048	3.500.000
27 janv. 1901	2903	3.620.000
2 mars 1901	3067	5.450.000
12 mars 1901	3080	6.350.000
Tuberculosé le 13 mars 1901	3030	
15 mars 1901	2952	6.625.000
19 mars 1901	3000	6.150.000
9 avril 1901	2852	5.250.000
19 avril 1901	2800	6.700.000
20 avril 1901	2760	6.850.000
26 avril 1901	2813	7.200.000
1 mai 1901	2700	6.600.000
7 mai 1901	2637	6.950.000
Tuberculosé le 8 mai 1901	2590	
9 mai 1901	2604	6.650.000
17 mai 1901	2530	4.200.000
20 mai 1901	2454	3.980.000
31 mai 1901	2387	4.900.000
23 juin 1901	1860	mort.

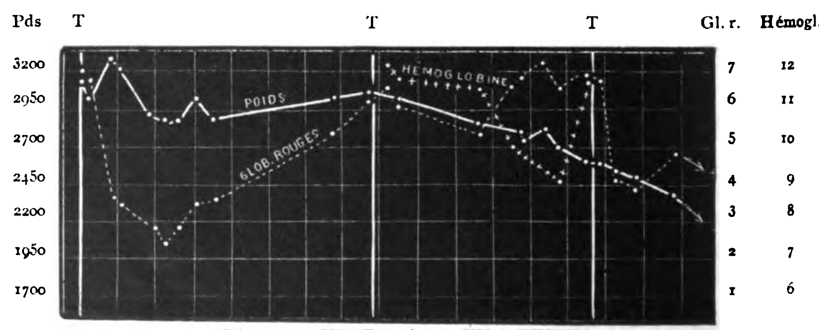


Diagramme III. (Expériences VII et XXXVI.)

Avant l'infection le poids est constant et dépasse 3100 gr. Le nombre des hématies est de 7.000.000 environ.

Le 24 décembre 1900, nous pratiquons dans la veine marginale une injection de 1 c.c. d'une émulsion épaisse de culture sur agar dans la solution physiologique.

Huit jours après cette inoculation, la chute des hématies est notable, nous n'en trouvons plus que 3.575.000. Cette chute s'accentue jusque vers le 20e jour, où nous constatons le chiffre minimum de 2.400.000. Quant au poids, il atteint son minimum (2875) le même jour et manifeste après quelques oscillations une tendance à l'élévation.

Dès ce jour, à chaque énumération, nous observons aussi une augmentation du nombre des érythrocytes, de telle façon qu'environ 80 jours après l'infection, nous retrouvons très sensiblement le chiffre normal. Il en est de même pour le poids.

Le 13 mars 1901, nous pratiquons une seconde infection, cette fois avec une

émulsion de poumons tuberculeux. Il se manifeste une chute des hématies relativement minime et la remonte consécutive continue jusqu'à dépasser le chiffre initial.

58 jours après cette seconde inoculation, nous en faisons une troisième, intrapéritonéale, et avec une culture pure. Cette fois la chute du nombre des hématies est brusque, semblable à celle observée à la première infection; elle est suivie d'une tendance au retour vers le chiffre normal. Malheureusement des circonstances de temps nous ont empêché de poursuivre l'observation de l'animal. Il meurt 45 jours après cette dernière infection, pesant 1860 gr. (1).

Expérience VIII.

Dates		Poids en gr.	Globules rouges
	10 déc. 1900	3400	
	21 déc. 1900	3410	6.400.000
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3444	
	26 déc. 1900	3360	6.600.000
	11 janv. 1901	3374	4.000.000
	17 janv. 1901	3070	3.500.000
	24 janv. 1901	3043	3.600.000
	27 janv. 1901	3042	3.770.000
Tuberculosé le	13 mars 1901	2995	
	17 mars 1901	2853	5.600.000
	4 avril 1901	2725	6.300.000
	9 avril 1901	2753	6.200.000
	24 avril 1901	2600	6.475.000
	3 mai 1901	2415	6.080.000
Tuberculosé le	8 mai 1901	2370	
	14 mai 1901	2208	3.425.000
	16 mai 1901	2008	mort.

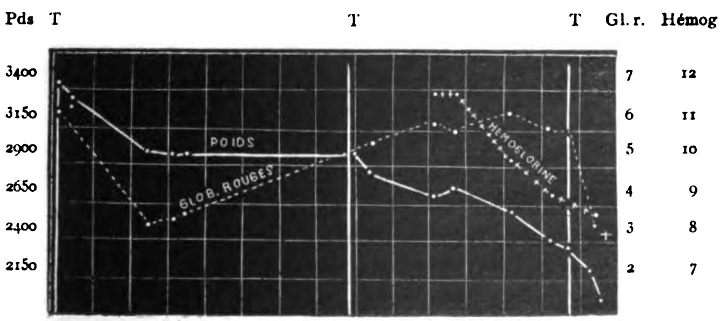


Diagramme IV. (Expériences VIII et XXXVII.)

(1) Nous relatons dans ce mémoire l'histoire de plusieurs animaux qui ont subi à des intervalles plus ou moins rapprochés des infections tuberculeuses répétées, jusqu'à cinq inoculations en l'espace de 18 1/2 mois (expér. 35) ou de 21 1/2 mois (expér. 34). La survie prolongée après une infection démontre peut-être que le bacille n'était pas très virulent, mais il l'était en tous cas jusqu'à un certain degré, car de nombreux animaux inoculés en

Cet animal injecté les mêmes jours et d'une façon identique au précédent, présente sensiblement les mêmes phénomènes : avant l'infection, poids moyen constant d'environ 3400, chiffre normal des globules rouges (6.400.000). Il y a chute progressive de ce dernier qui, une vingtaine de jours après l'infection, n'atteint plus que 3.500.000. Puis il doit y avoir remonte progressive, car 5 jours après la 2e infection, nous retrouvons un chiffre très proche de la normale (5.600.000). Le poids lors de la 2e infection était tombé à 2995 gr. Cette seconde infection ne modifie en rien l'augmentation régulière du nombre des érythrocytes, tandis que le poids continue à descendre. La 3me infection enfin est fatale à l'animal dont les hématies tombent en 6 jours de 6.000.000 à 3.425.000. Le poids est tombé à 2008 gr.

Expérience IX.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges
	25 déc. 1900	3037	5.600.000
	28 févr. 1901	2842	
	12 mars 1901	2880	6.000.000
Tuberculosé le	13 mars 1901	2883	
	18 mars 1901	2868	5.970.000
	29 mars 1901	2832	6.050.000
	10 avril 1901	2778	5.000.000
	27 avril 1901	2735	6.300.000
Tuberculosé le	8 mai 1901	2648	
	13 mai 1901	2654	4.700.000
	20 mai 1901	2632	5.200.000
	31 mai 1901	2640	4.300.000
	Interruption pendant 4 mois.		
	16 sept. 1901	2828	
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2840	5.310.000
	26 sept. 1901	2792	4.350.000
	30 sept. 1901	2820	3.900.000
	8 oct. 1901	2710	4.300.000
	15 oct. 1901	2663	3.400.000
	10 nov. 1901	1700	mort.

Lapin tenu en observation pendant plusieurs mois et dont le poids diminue légèrement pendant les derniers temps. Il pèse, le jour de l'infection, 2883 gr.; la veille, le nombre des érythrocytes était de 6.000.000.

Le 13 mars 1901, l'animal subit une première inoculation qui correspond à la 2e inoculation chez les lapins 7 et 8. Cette infection, on l'a vu, n'a pas modifié sensi-

---

même temps et aux mêmes doses ont succombé parfois rapidement. La différence de survie doit s'expliquer par une résistance individuelle variable, dont la nature nous échappe, mais qui se constate à l'évidence. La mort des lapins, après plusieurs infections successives démontre combien il est difficile, pour ne pas dire impossible, d'immuniser par inoculations successives de cultures plus ou moins atténuées, ce qui est la méthode suivie par BEHRING chez le bœuf.

blement chez ces animaux la marche ascendante du nombre des érythrocytes; le poids seul s'est abaissé. Cette même infection n'a déterminé chez le lapin 9 qu'une chute légère et passagère du nombre des hématies. Le poids seul a subi une chute marquée (de 2883 à 2648).

A la 2e infection (correspondant à la 3e chez les lapins 7 et 8), nous constatons une réaction nette : en effet, 23 jours après nous trouvons une hypoglobulie accusée (4.300.000 globules rouges). Puis nous abandonnons l'observation de cet animal.

Quatre mois plus tard, le 20 sept. 1901, nous faisons une troisième inoculation, cette fois intrapéritonéale et avec des crachats tuberculeux. Le jour de l'infection, le poids est de 2840 gr., et le nombre des globules rouges de 5.320.000.

Dix jours plus tard, le chiffre des érythrocytes est tombé à 3.900.000, et après 21 jours, à 3.400.000.

Le 10 novembre 1901, l'animal meurt, pesant 1700 gr.

Expérience X.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2140		par inj. intraveineuse d'une culture sur agar.
	18 oct. 1900	2052	3.975.000	
Mort le	27 oct 1900	1650		

On note, chez cet animal, 22 jours après l'infection, une chute légère du poids et une hypoglobulie manifeste. La mort survient au bout d'un mois; le poids a baissé d'environ 500 gr.

Expérience XI.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2660		par inj. intraveineuse d'une culture sur agar.
	20 oct. 1900	2488	4.250.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2120		
Mort le	22 déc. 1900			

24 jours après l'inoculation, nous constatons une légère diminution du poids accompagnée d'hypoglobulie.

Mort au bout de 3 mois, le lendemain de la 2de infection.

Expérience XII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2313		par inj. intraveineuse d'une culture sur agar.
	19 oct. 1900	2306	3.750.000	
Mort le	24 oct. 1900	1712		

Chez cet animal il n'y a pas encore de chute en poids 23 jours après l'infection : cependant le nombre des hématies est tombé très bas. La chute du poids s'est manifestée aussitôt après le jour de l'énumération ; l'animal meurt 5 jours plus tard, et ne pèse plus que 1712 gr.

Expérience XIII.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
26 sept. 1900	2672		par inj. intraveineuse d'une culture sur agar.
20 oct. 1900	2419	3.410.000	
16 nov. 1900	2419	5.800.000	
10 déc. 1900	2436	5.350.000	
21 déc. 1900	2406		
Mort le 23 déc. 1908	2203		

Comme on le voit, le chiffre des globules rouges est réduit, après un mois, à presque la moitié de la normale. Au bout de deux mois il s'est fort rapproché de la normale, tandis que le poids reste inférieur au poids initial.

Expérience XIV.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le 16 oct. 1900	1288		par inj. intraveineuse d'une culture sur agar.
19 nov. 1900	1340	3.710.000	
14 déc. 1900	1409	3.900.000	
21 déc. 1900	1540		
Mort le 23 déc. 1900	1440		

Cet animal est tuberculosé en pleine période de croissance. Environ 1 mois après l'infection, l'hypoglobulie est très marquée et deux mois plus tard nous retrouvons sensiblement le même chiffre qu'à la première énumération. Pendant que la tuberculose évolue, la croissance continue, mais d'une manière défectueuse, et l'animal meurt au bout de trois mois.

Expérience XV.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le 16 oct. 1900	1158		par inj. intraveineuse d'une culture sur agar.
21 nov. 1900	1150	4.600.000	
17 déc. 1900	1439	4.212.000	
Tuberculosé le 21 déc. 1900	1450		
Mort le 23 déc. 1900	1340		

Nous pouvons faire au sujet de cet animal les mêmes remarques que pour le précédent; l'hypoglobulie est cependant moins marquée.

Expérience XVI.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le 16 oct. 1900	1040		par inj. intraveineuse d'une culture sur agar.
29 nov. 1900	1200	4.100.000	
30 nov. 1900	1250	4.500.000	
Tuberculosé le 21 déc. 1900	1453		
23 déc. 1900	1381		

Au moment de l'infection l'animal est encore, comme les deux précédents, en voie de développement. Les deux énumérations, faites à un jour d'intervalle, et environ un

mois et demi après l'infection, donnent des résultats sensiblement pareils; l'hypoglobulie est manifeste. L'augmentation de poids n'est guère marquée pour un animal en période de croissance.

Expérience XVII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	2480		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2450		id. sur agar.
	9 nov. 1900	2166	4.430.000	
	12 déc. 1900		3.500.000	
	14 déc. 1900		3.450.000	
	16 déc. 1900		2.525.000	
Mort le	17 déc. 1900	1550		

Animal infecté une première fois le 8 mars 1900; une seconde le 16 octobre 1900; son poids est alors revenu au chiffre initial. Un mois après cette dernière infection, se constate une hypoglobulie peu accusée. Lors d'une seconde, d'une troisième et d'une quatrième énumération, faites un mois plus tard, nous ne trouvons plus que 3.500.000, 3.450.000 et 2.525.000 globules rouges.

L'animal meurt deux mois après la dernière inoculation; son poids est tombé à 1550 gr.

Expérience XVIII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	2760		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2670		id. sur agar.
	9 nov. 1900		3.580.000	
	12 déc. 1900		3.900.000	
Mort le	19 déc. 1900	1508		

Après une première infection le 8 mars 1900, l'animal revient sensiblement à son poids initial. Le 16 octobre 1900 il est infecté à nouveau et 23 jours plus tard nous constatons une hypoglobulie manifeste, qui persiste encore au bout d'un mois. L'animal meurt deux mois après la seconde infection ; son poids est tombé de 2670 à 1508 gr.

Expérience XIX.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	2520		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2689		id. sur agar.
	8 nov. 1900	2019	4.300.000	
Mort le	14 nov. 1900	1772		

Cet animal a, comme le précédent, subi deux inoculations. 22 jours après la seconde infection il y a chute manifeste en poids et hypoglobulie. La mort survient 30 jours après cette infection; le poids est tombé de 2689 à 1772 gr.

Expérience XX.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	3 mars 1900	2600		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2840		id. sur agar.
	14 nov. 1900	2330	4.580.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2310		
Mort le	23 déc. 1900	2250		

Ainsi que les précédents, cet animal subit deux infections : une première le 8 nov. 1900, une seconde le 16 octobre 1900.

20 jours après cette dernière les globules rouges sont au nombre de 4.580.000 et le poids est tombé de 2840 à 2330.

A cinq semaines de là, l'animal est inoculé de nouveau et succombe.

Expérience XXI.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	3250		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	3140		id. sur agar.
	12 nov. 1900	2970	4.770.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2783		
Mort le	12janv. 1901	2291		

Ici aussi se remarque une chute en poids accompagnée d'hypoglobulie après la seconde infection.

Expérience XXII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	3260		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2630		id. sur agar.
	13 nov. 1900	2311	4.260.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2320		
Mort le	22 déc. 1900	2342		

27 jours après la seconde infection, on note une baisse du poids, et un chiffre de globules rouges de 4 260.000.

Expérience XXIII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	2522		par inj. intraveineuse d'une émulsion sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2719		id. culture sur agar.
	10 nov. 1900	2520	4.400.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2520		
Mort le	23 déc. 1900	2340		

Comme chez les précédents animaux, la première infection semble bénigne, le poids se relève même ; 24 jours après la seconde, il tombe de 2719 à 2520 gr. ; les hématies sont alors au nombre de 4.400.000.

Expérience XXIV.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	2045		par inj. intraveineuse d'une émulsion sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2718		id. culture sur agar.
	9 nov. 1900	2770	4.400.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2862		
Mort le	22 déc. 1900	2750		

La première infection n'arrête pas le développement de l'animal, non plus que la seconde, malgré le chiffre subnormal d'hématies que nous avons trouvé.

Expérience XXV.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	2620		par inj. intraveineuse d'une émulsion sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2770		id. culture sur agar.
	14 nov. 1900	2574	3.500.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2718		
Mort le	24 déc. 1900	2541		

Ici encore, la première inoculation n'a pas d'effet apparent ; la seconde détermine la baisse du poids et du nombre des hématies.

Expérience XXVI.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	3 mars 1900	2952		par inj. intraveineuse d'une émulsion sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2730		id. culture sur agar.
	13 nov. 1900	2506	4.130.000	
Tuberculosé le	2 déc. 1900	2530		
Tuberculosé le	26 févr. 1901	2310		
Mort le	3 avril 1901	1592		

Dés le début se dessine la descente du poids, et l'hypoglobulie est manifeste 28 jours après la deuxième infection.

Expérience XXVII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	2 juin 1899	1715		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	1994		id. sur agar.
	22 oct. 1900	1760	4.020.000	
Mort le	25 oct. 1900	1390		

A noter encore l'absence de réaction à la première infection et la double baisse du poids et du taux des hématies après la seconde.

Expérience XXVIII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	2 juin 1899	1455		par inj. intraveineuse d'une émulsion sur bouillon.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2345		id. culture sur agar.
	22 oct. 1900	2380	4.450.000	
	5 déc. 1900	2532	5.350.000	
Mort le	22 déc. 1900	2400		

La première intervention n'empêche pas le développement de l'animal ; la seconde n'affecte pas le poids, et après une hypoglobulie moyenne, il y a tendance manifeste à la récupération du taux initial.

La mort survient malgré cette tendance de l'organisme à réagir, et à l'autopsie nous constatons que les poumons sont atteints de tuberculose miliaire généralisée.

Expérience XXIX.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	2 juin 1899	1490		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2980		id. sur agar.
	22 oct. 1900	2585	4.087.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2544		
Mort le	22 déc. 1600	2585		

Ceci est encore un animal en voie de développement, et que n'affecte pas la première infection ; la seconde intéresse le poids et les hématies qui s'abaissent. La 3e intervention est rapidement fatale, et à l'autopsie nous trouvons les poumons remplis de nodules tuberculeux.

Expérience XXX.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	6 mai 1899	1610		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2710		id. sur agar.
	24 oct. 1900	2560	4.030.000	
	4 déc. 1900	2480	4.320.000	
Mort le	26 déc. 1900	2110		

Lapin en voie de développement aussi. Un mois, puis 2 mois et demi après la seconde infection, nous trouvons une hypoglobulie avec chute en poids. L'animal meurt trois mois après la seconde infection (tuberculose miliaire généralisée).

Expérience XXXI.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	6 mai 1899	1715		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2660		id. sur agar.
	3 nov. 1900	2538	5.750.000	
	6 nov. 1900	2510	6.070.000	
	5 déc. 1900	2700	6.280.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2724		
Mort le	11 janv. 1901	2176		

Animal en voie de développement, et dont le poids n'est pas affecté à la première infection, et peu à la seconde. Les énumérations des globules rouges nous donnent un chiffre quasi normal et progressivement ascendant. Il est probable que cet animal se trouvait à la période ascendante ou de récupération des globules rouges.

Expérience XXXII.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le 3 oct. 1899	1986		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le 12 nov. 1899	2340		id. sur agar.
Tuberculosé le 26 sept. 1900	2970		id. sur agar.
6 nov. 1900	2950	4.600.000	
7 nov. 1900	2944	4.060.000	
15 déc. 1900	3036	5.070.000	
Tuberculosé le 21 déc. 1900	3040		
Mort le 29 déc. 1900	2516		

Cet animal subit trois infections à différentes époques avant l'énumération. Lors de la première il était en voie de développement, et, comme on le voit, celui-ci continue, même après la seconde. Lors de la troisième infection, le 26 sept. 1900, il pèse 2970 gr.

Quand nous faisons l'énumération des globules rouges, l'animal est probablement à la période ascendante ou de récupération, car à chaque énumération nous constatons un chiffre plus élevé.

A l'autopsie, tuberculose pulmonaire aiguë.

Expérience XXXIII.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le 3 oct. 1899	1597		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le 12 nov. 1899	1951		id. sur bouillon.
Tuberculosé le 26 sept. 1900	2690		id. sur agar.
7 nov. 1900	2607	5.300.000	
9 déc. 1900	2800	5.600.000	
Tuberculosé le 21 déc. 1900	2820		
Mort le 4 févr. 1901	1700		

Le développement de ce lapin n'est pas entravé par les deux premières infections. Deux, puis trois mois après la troisième, l'animal semble récupérer son poids et ses hématies. La quatrième intervention lui est fatale, encore est-ce à longue échéance, et à l'autopsie nous constatons une tuberculose pulmonaire généralisée.

Expérience XXXIV.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le 10 mars 1899	1950		par inj. intr. d'une culture sur pommes de terre.
Tuberculosé le 3 oct. 1899	2334		id. sur bouillon.
Tuberculosé le 12 nov. 1899	2220		id. sur bouillon.
Tuberculosé le 26 sept. 1900	2610		id. d'une émuls. de culture sur bouillon.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
	3 nov. 1900	2331	4.170.000	
Tuberculosé le	25 déc. 1900			
Mort le	27 déc. 1900	2041		

L'énumération est faite 38 jours après la quatrième infection. Malgré une chute du poids, le nombre des hématies n'est que de 1/3 inférieur à la moyenne.

Expérience XXXV.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	10 mars 1899	2428		par inj. intr. d'une culture sur pommes de terre.
Tuberculosé le	3 oct. 1899	2430		id. sur bouillon.
Tuberculosé le	12 nov. 1899	2681		id. sur bouillon.
Tuberculosé le	8 mars 1900	2831		id. d'une émulsion de cult. sur bouillon.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2452		id. sur bouillon.
	24 oct. 1900	2400	4.675.000	
	1 déc. 1900	2490	4.900.000	
Mort le	10 janv. 1901	1810		

Les trois premières interventions n'affectent guère l'animal. Les énumérations faites respectivement 28 et 65 jours après la cinquième infection nous donnent un chiffre relativement élevé de globules rouges : l'animal est à la période de remonte au double point de vue des érythrocytes et du poids.

CONCLUSIONS.

Les énumérations faites régulièrement pendant l'évolution de la tuberculose (expériences I à IX), ainsi que celles faites isolément à différents stades de la tuberculose chez de nombreux lapins, nous permettent les conclusions suivantes :

1° Toute infection tuberculeuse amène une hypoglobulie progressive atteignant son maximum du 20e au 30e jour, le chiffre des hématies étant devenu souvent inférieur à 3.000.000. C'est ce qu'on constate dans toutes les expériences à l'exception de l'expérience VIII (après la 2e infection).

2° Si l'infection tuberculeuse devient rapidement mortelle, l'hypoglobulie persiste et parfois augmente jusqu'à la mort; et au moment de celle-ci, à part les dénouements tout à fait foudroyants (par complications?) le nombre des globules rouges est toujours réduit au delà de la moitié, par conséquent inférieur à 3.000.000 (exp. II). Si par contre la survie après infection est de un mois et demi à 2 mois et au delà, l'hypoglobulie, après avoir atteint son maximum du 20e au 30e jour, disparaît peu à peu, et environ deux à trois mois après l'infection, le chiffre des globules rouges

est devenu presque normal (expériences VI, VII, VIII, IX, XXXI, XXXII, XXXIII).

3° Si l'animal est tenu en observation et succombe plus tard à cette première infection, il se produit, au moins quelques jours, d'ordinaire quelques semaines avant la mort, une hypoglobulie croissante (exp. XVII).

L'hypoglobulie nous paraît donc bien être un symptôme constant d'une infection tuberculeuse atteignant une certaine intensité, quoique, nous le répétons, à certains stades de l'évolution tuberculeuse, elle puisse ne pas encore avoir apparu ou avoir disparu temporairement.

Si l'on compare les variations des globules rouges et celles du poids il y a d'abord à signaler qu'en général elles se produisent dans le même sens et sensiblement au même degré (comme exemple, entre autres, l'expérience VII, après la première infection). Toutefois, il arrive que le poids baisse alors que le taux des globules rouges reste encore constant (Expérience VIII) ou inversément; de même l'hypoglobulie peut persister ou augmenter encore, alors que le poids se relève déjà et inversément. Mais ces cas de discordance entre les variations des poids et celles du nombre des globules rouges constituent l'exception.

2° Modifications de la teneur du sang en hémoglobine.

La détermination de la teneur du sang en hémoglobine est de pratique courante en clinique; elle a surtout et souvent été faite chez les phthisiques. Dans cette maladie où, en général, il y a infection mixte, on signale (1) une diminution de la teneur en hémoglobine, parfois minime, parfois considérable, comme dans un cas cité par von Limbeck, où le taux de l'hémoglobine était réduit au quart de la normale. Cette diminution de la teneur du sang en hémoglobine existerait toujours dans la phthisie, alors même que le nombre de globules rouges reste normal (von Limbeck; Dehio) (2).

Voyons ce qui se présente dans la tuberculose expérimentale chez le lapin.

Technique. — Pour l'évaluation de la quantité d'hémoglobine, nous nous sommes servi de l'hématomètre de Fleischl. Mais au lieu d'employer le petit tube capillaire recommandé par celui-ci, nous nous sommes servi, pour prélever le sang, d'une pipette graduée, construite d'après les indications de Miescher, nous conformant pour le reste à toutes les prescriptions qu'exige cette détermination.

(1) et (2) Mêmes auteurs et ouvrages que page 103, en note.

Chez une première série d'animaux, nous avons déterminé à la fois la teneur en hémoglobine et le nombre des globules rouges. Dans une seconde série, nous nous sommes borné à l'analyse de la matière colorante.

A) *Animaux chez lesquels furent déterminées à la fois la teneur en hémoglobine et la richesse en globules rouges.*

Les lapins des expériences 36 et 37 figurent déjà au chapitre des globules rouges sous les numéros 7 et 8. Nous ne reviendrons pas sur les détails concernant ces animaux. Nous avons commencé à déterminer la teneur en hémoglobine de leur sang lors de la deuxième infection.

Expérience XXXVI (cf. diagr. III).

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Hémoglobine
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3190		
Tuberculosé le	13 mars 1901	3030		
	15 mars 1901	2952	6.665.000	12.13
	19 mars 1901	3000	6.150.000	11.97
	9 avril 1901	2852	5.250.000	11.48
	19 avril 1902	2800	6.700.000	10.05
	1 mai 1902	2700	6.600.000	9.03
	7 mai 1902	2637	6.950.000	11.97
Tuberculosé le	8 mai 1902	2590		
	20 mai 1902	2454	3.980.000	8.85
	25 mai 1902			9.33
	31 mai 1902	2387	4.950.000	

Comme on voit, après cette deuxième inoculation, et après la troisième, il y a diminution parallèle de l'hémoglobine et des globules rouges. Il n'y a de discordance qu'entre les déterminations faites vers les 40e et 50e jours (19/4 et 1/5) où le nombre des globules rouges est redevenu normal tandis que la teneur en hémoglobine a continué à baisser.

Expérience XXXVII (cf. diagr. IV).

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Hémoglobine
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3444		
Tuberculosé le	13 mars 1901	2995		
	17 mars 1901	2853	5.600.000	
	4 avril 1901	2725	6.300.000	11.97
	9 avril 1901	2753	6.100.000	11.97
	24 avril 1901	2600	6.400.000	10.05
	3 mai 1901	2415	6.080.000	9.09
Tuberculosé le	8 mai 1901	2370		
	14 mai 1901	2208	3.450.000	8.64
Mort le	16 mai 1901	2008		

Si la deuxième inoculation ne détermine pas, chez cet animal, une diminution des globules rouges, il n'en est pas de même de l'hémoglobine dont la descente est manifeste; après la troisième inoculation, il y a chute simultanée des globules rouges et de l'hémoglobine; mais, alors que les globules rouges, de 6.000.000 sont tombés à 3.450.000, soit

près de moitié, la matière colorante, dosée à l'appareil Fleischl, ne diminue que de 9.09 à 8.64. Comme il est difficile d'admettre que les érythrocytes soient devenus plus riches en hémoglobine, on doit se demander si quelque matière colorante du plasma n'a pas ici vicié le dosage, ce qui expliquerait cette discordance.

Expérience XXXVIII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Hémoglobine
	25 déc. 1900	3037	5.600.000	
	12 mars 1901	2880	6.000.000	
Tuberculosé le	13 mars 1901	2883		
	18 mars 1901	2868	5.970.000	11.98
	29 mars 1901	2832	6.050.000	11.87
	10 avril 1901	2778	5.000.000	9.17
	27 avril 1901	2735	6.300.000	9.57
Tuberculosé le	8 mai 1901	2648		
	13 mai 1901	2634	4.700.000	9.81
	20 mai 1901	2632	5.200.000	
	29 mai 1901			7.65
	31 mai 1901	2640	4.300.000	7.65

Cet animal, le même que celui de l'expérience IX, a été examiné au point de vue de l'hémoglobine, 5 jours après la première infection.

Chez cet animal, les indications des courbes sont sensiblement parallèles.

B) *Animaux chez qui fut pratiqué le seul dosage de l'hémoglobine.*

Expérience XXXIX.

	Dates	Poids en gr.	Hémoglobine
Tuberculosé le	18 févr. 1902	1790	
	19 févr. 1902	1860	11.48
	26 févr. 1902	1810	11.18
	28 févr. 1902	1883	10.22
	12 mars 1902	1783	9.26
	9 avril 1902	2030	8.45
	14 avril 1902	2080	8.45

Expérience XL.

	Dates	Poids en gr.	Hémoglobine
	18 févr. 1902	1860	
Tuberculosé le	19 févr. 1902	1900	11.02
	28 févr. 1902	1756	10.06
	25 mars 1902	1730	9.90
	1 avril 1902	2083	9.52
	2 avril 1902	2055	8.60
	14 avril 1902	2173	7.66

Chez ces deux animaux, qui sont en voie de développement, nous voyons l'hémoglobine diminuer à la suite de l'infection, alors que le poids se relève ; nous avons

constaté la même chose pour les globules rouges chez les lapins des expériences XIV, XV et XVI.

Ces deux animaux étaient encore en vie au début de juin.

Expérience XLI.

	Dates	Poids en gr.	Hémoglobine
Tuberculosé le	7 févr. 1902	2380	
	12 févr. 1902	2375	9.90
	18 févr. 1902	2344	9.52
	28 févr. 1902	2518	9.90
	25 mars 1902	2714	10.22
	2 avril 1902	2800	11.02
	14 avril 1902	mort accidentellement.	

Animal adulte pesant avant l'infection au-delà de 2300 gr.

Le 7 février 1902, il est tuberculosé à l'aide d'une émulsion de foie et de rate d'un cobaye tuberculeux.

Chez cet animal, la teneur en hémoglobine reste sensiblement la même après l'infection tuberculeuse, puis il y a une légère augmentation.

Le même phénomène se constate pour les hématies chez les lapins des expériences 7 et 8 (2e infection). Il dénote une infection apparemment bénigne.

CONCLUSIONS.

1. L'hémoglobine diminue toujours en même temps que les globules rouges.

2. D'autres fois l'hémoglobine diminue alors que le nombre des érythrocytes reste normal (exp. XXXVII).

3. Le nombre des globules rouges peut remonter vers la normale alors que le taux de l'hémoglobine continue à baisser (exp. XXXVIII).

4. Pendant la période prémortelle, il y a toujours chute simultanée des globules rouges et de l'hémoglobine (expériences XXXVI, XXXVII, XXXVIII).

5. Il n'y a pas parallélisme entre les variations de poids et les variations de l'hémoglobine (exp. XXXIX et XL).

6. Le lapin peut être tuberculeux (tuberculose bénigne) sans qu'il existe une diminution du taux de l'hémoglobine (XLI).

7. Toutefois, la détermination du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine pourrait révéler l'existence d'une tuberculose alors que l'augmentation en poids semblerait l'exclure; mais inversément, à certaines périodes de l'évolution tuberculeuse où la chute en poids dénote le progrès de l'infection, on peut trouver un nombre normal de globules rouges avec teneur tantôt normale tantôt subnormale en hémoglobine.

3° VARIATIONS DE LA RÉSISTANCE DES HÉMATIES POUR LES SOLUTIONS SALINES.

Quelques auteurs (MARAGLIANO, VON LIMBECK (1), etc.) ont établi qu'il existe une différence entre la résistance des globules rouges de l'homme sain et de l'homme malade. Dans le cas particulier de la tuberculose humaine MARAGLIANO a trouvé une diminution de la résistance. Nous avons également, à ce point de vue, fait l'étude des globules rouges chez des lapins tuberculeux.

Technique. — Nous suivîmes la méthode décrite par HAMBURGER (2), que nous avons appropriée au cas particulier du lapin. Après les essais d'orientation, nous nous sommes arrêté au modus faciendi suivant : on prépare 12 solutions de chlorure de sodium dans l'eau distillée, aux titres successifs de 0,45 %, 0,46 %, 0,47 %, jusque 0,60 %. De chacune de ces dilutions on met 2 c.c. dans de petits tubes identiques; on y laisse tomber deux gouttes du sang à examiner; on réalise un mélange intime par agitation, puis on centrifuge avec soin. Cette dernière manœuvre accomplie, on compare la coloration de la couche liquide, les globules rouges étant réunis au fond. Comme résistance limite, on considère la solution la moins concentrée où le liquide est légèrement, mais de façon manifeste, coloré en rose.

Voici les résultats des expériences ainsi instituées :

Expérience XLII.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2600	0.50
	26 déc. 1901	2607	0.50
	6 janv. 1902	2564	0.50
	31 mai 1902	2027	0.48
Mort le	8 févr. 1902	1735	

Animal d'un poids constant d'environ 2600 gr. La limite de résistance est indiquée le jour de l'infection par la solution à 0,50 %. Le 31 mai 1902, c'est-à-dire, 46 jours plus tard, elle est indiquée par la solution à 0.48 %.

L'animal meurt 50 jours après l'infection ; le poids est tombé à 1735 gr.

Expérience XLIII.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2432	0.52
	26 déc. 1901	2343	0.52
	19 janv. 1902	2667	0.52
	29 janv. 1902	2160	0.52
	3 févr. 1902	2006	0.52

(1) VON LIMBECK : Ouvrage cité page 103, en note.

(2) Archiv. für Physiol., 1886, p. 476; 1887, p. 31. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 26; N. F., Bd. VIII, p. 414, Ref. VON LIMBECK, op. cit., p. 37.

Environ 50 jours après l'infection, le poids de ce lapin est tombé de 2432 gr. à 2006, tandis que la résistance n'a pas changé.

Nous abandonnons l'observation à cette date, et l'animal sert à d'autres expériences.

Expérience XLIV.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2535	0.52
	26 déc. 1901	2550	0.52
	19 janv. 1902	2445	0.52
	3 févr. 1902	2380	0.52

Cet animal, infecté comme les deux précédents, le 16 décembre 1901, ne présente pas encore de modifications du pouvoir hémolytique des érythrocytes environ 45 jours après l'inoculation.

Le poids, qui dépassait 2500 gr. avant l'infection, tombe légèrement. Deux mois et demi plus tard, (le 3 février), il est réduit à 2380 gr. A cette époque nous abandonnons l'observation.. L'animal vivait encore au début de juin.

Expérience XLV.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2400	0.52
	26 déc. 1901	2435	0.52
	19 janv. 1902	2420	0.55
	3 févr. 1902	2330	0.52

L'animal se trouve dans les mêmes conditions que le précédent; il fut infecté le même jour et de la même manière. Il présente, un mois après l'infection, (19 janv. 1902), une légère modification de la résistance des érythrocytes; mais elle ne persiste pas, et à quelque temps de là, le 3 février 1902, nous retrouvons le chiffre initial.

Cet animal était encore en vie au début de juin.

Expérience XLVI.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2406	
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2400	0.50—0.55 (1)
	26 déc. 1901		0.52—0.55
	6 janv. 1902	2380	0.52—0.55
	12 janv. 1902	2290	0.55
	29 janv. 1902	2282	0.50
Mort le	24 avril 1902	1952	

C'est l'animal qui fut déjà l'objet de l'expérience nº 6. Nous ne déterminons le degré de résistance que lors de la 2e inoculation, le 16 décembre 1901. Elle est alors comprise entre 0.52 et 0.55, et reste invariable jusqu'au 6 janvier 1902. Lors des déterminations suivantes nous ne trouvons que 0.50 (29 janvier 1902).

---

(1) Lorsque nous annotons comme résultat deux chiffres, cela veut dire que pour la première concentration la coloration est trop intense pour être notée comme résultat et que pour la seconde le liquide est complètement décoloré, les solutions intermédiaires n'ayant pas été utilisées.

Expérience XLVII.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	7 févr. 1902	1978	0.52
	12 févr. 1902	1950	0.53
	14 févr. 1902	2013	0.53
	15 févr. 1902	2113	mort par embolie.

Animal en voie de développement, pesait le jour de l'inoculation, 1978 gr. La solution la moins concentrée où nous remarquons encore une légère coloration est à 0.52 °/o. Le 12 février 1902 et le 14 février 1902, c'est celle à 0.53 °/o. La résistance des hématies aurait donc légèrement diminué.

L'animal meurt par embolie alors que nous pratiquions une nouvelle injection intraveineuse de culture pure.

Expérience XLVIII.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	7 févr. 1902	2593	0.55
	8 févr. 1902	2595	0.55
	12 févr. 1902	2630	0.55
	18 févr. 1902	2613	0.55
	26 févr. 1902	2610	0.53
	28 févr. 1902	2600	0.53
	1 avril 1902	2543	0.52
	9 avril 1902		0.54
	26 avril 1902	2410	0.48

Animal à poids moyen constant supérieur, avant l'infection, à 2593 gr. Inoculé le même jour (7 février 1902) et d'une façon identique au précédent; il présente d'abord une légère augmentation, puis une diminution de poids.

A mesure qu'on s'éloigne du jour de l'infection, les solutions limites deviennent de moins en moins concentrées, sauf une exception le 9 avril 1902. Le 26 avril 1902 la limite est tombée à 0.48 °/o.

Ce lapin vivait encore à fin mai.

Expérience XLIX.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	7 févr. 1902	2380	
	12 févr. 1902	2375	0.58
	15 févr. 1902	2352	0.58
	18 févr. 1902	2344	0.58
	26 févr. 1902	2359	0.58
	8 mars 1902	2540	0.54
	1 avril 1902	2770	0.50
	2 avril 1902	2800	0.50
	14 avril 1902	2780	0.48 mort accidentellement.

Cet animal figure déjà plus haut sous le n° XLI.

Le 7 février 1902, jour de l'infection, il pèse 2380 gr. La résistance des hématies est relativement faible (0.58). Celle-ci reste stationnaire jusque vers le 26 février 1902,

Le 8 mars 1902, elle augmente, et à partir de ce jour nous trouvons des solutions de plus en plus faibles jusqu'au 14 avril 1902, jour où l'animal meurt accidentellement.

Le poids, resté stationnaire aussi jusque vers le 26 février 1902, remonte assez considérablement à partir de cette date.

CONCLUSIONS.

Ces expériences démontrent que dans la tuberculose expérimentale la résistance des globules rouges ne varie pas dans de grandes limites; en effet, pour les animaux des expériences XLII, XLIII, XLIV, XLV, XLVI, un mois et demi après l'inoculation le degré de résistance des hématies n'a pas encore sensiblement varié.

A une époque plus éloignée de l'infection (exp. XLVIII et LXIX) ou bien en cas d'infection rapidement mortelle (exp. XLII) les globules rouges présentent un léger degré d'augmentation de résistance.

Bien que ces dernières expériences, pour être tout-à-fait concluantes, devraient porter sur un plus grand nombre d'animaux, nous croyons pouvoir admettre qu'à un stade avancé de la tuberculose expérimentale chez le lapin, la résistance des globules rouges augmente, et que dès lors le pouvoir osmotique de ces éléments ainsi que du plasma est augmenté; ceci est tout naturel lorsque l'animal tuberculeux est au stade de consomption (lapins XLII et XLVIII), mais se comprend mal quand le poids augmente (exp. XLIX).

Chapitre II.

VARIATIONS DU NOMBRE DES LEUCOCYTES.

D'après METSCHNIKOFF et plusieurs autres auteurs, la phagocytose serait un des principaux, si pas l'unique moyen de défense que l'organisme met en œuvre vis-à-vis des invasions microbiennes. L'étude des variations du nombre des globules blancs offrait donc dans l'occurrence un intérêt tout particulier.

Dans le cas spécial de la tuberculose humaine, il y a tantôt légère hyperleucocytose, tantôt nombre normal de globules blancs, tantôt hypoleucocytose (1).

Nous avons voulu réunir quelques chiffres à ce sujet, pour le cas spécial de la tuberculose expérimentale chez le lapin.

Technique. — Comme appareil, nous nous sommes servi de l'appareil de THOMA, le sang étant dilué au 10e et non au 100e comme pour l'énumé-

(1) Dans un cas cité par VON LIMBECK, où les globules rouges étaient tombés à 730,000, les globules blancs n'étaient plus qu'au nombre de 4,300.

ration des globules rouges. Le liquide de dilution auquel nous avons donné la préférence est celui de Türk(1), qui dissout parfaitement les globules rouges et colore en violet les noyaux des leucocytes.

Les préparations étant faites avec les mêmes soins que pour les globules rouges, nous faisions l'énumération des leucocytes visibles dans tous les petits carrés. Pour chaque dilution, nous faisions de trois à cinq préparations afin d'obtenir une moyenne exacte.

Nous suivrons pour l'exposé de ces expériences le même ordre que pour nos recherches sur les globules rouges, c'est-à-dire que nous donnons d'abord les protocolles des animaux chez qui furent pratiquées des énumérations multiples et suivies des globules blancs au cours de l'évolution de leur tuberculose; ensuite ceux des lapins chez qui des énumérations isolées ont été faites à divers stades de l'infection.

Chez tous ces animaux, nous avons compté en même temps les globules rouges. Quelques unes de ces dernières énumérations se trouvent déjà relatées au chapitre I.

Expérience L.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3670	7.150.000	13.000
	29 déc. 1900	3670	7.150.000	12.200
	15 janv. 1901	3272	2.250.000	11.050
	2 févr. 1901	2854	3.720.000	7.600
	5 févr. 1901	2818		6.000
	15 févr. 1901	2413		

Cet animal est celui de l'expérience 1.

Comme on le voit, le nombre des leucocytes diminue d'une façon constante, ainsi que le poids. alors même que les globules rouges manifestent une tendance à la remonte.

Expérience LI.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé le	24 déc. 1900	2907	4.380.000	
	9 janv. 1901	2653	3.350.000	13.500
	13 janv. 1901	2654	2.525.000	14.600
	15 janv. 1901	2523	2.250.000	17.600
Mort le	16 janv. 1901	2396		

Les renseignements relatifs à cet animal figurent déjà au protocolle n° 2.

A l'encontre de ce qui s'observe chez le lapin précédent, nous voyons ici le nombre

(1) Le liquide de Türk est composé de : acide acétique glacial 3,00; eau distillée 300,00; violet de gentiane 0,05. (Cfr. Ernst Becker : *Hämatologische Untersuchungen*. Deutsche med. Wochenschr., N° 35, p. 559, 1900.)

des globules blancs augmenter de façon notable, tandis que le chiffre des globules rouges et le poids diminuent. Mais, nous l'avons dit plus haut, la diminution en poids antérieure à l'infection, la mort rapide après celle-ci et les signes nécropsiques nous obligent à admettre un état morbide antérieur à la tuberculose. Cet exemple démontre qu'on ne doit pas attribuer à la tuberculose tout ce que l'on constate chez les tuberculeux.

Expérience LII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé le	6 sept. 1901	2270		
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2400	6.000.000	
	21 sept. 1901	2406	5.800.000	13.000
	11 oct. 1901	2220	2.975.000	8.500
	14 déc. 1901	2432	5.500.000	14.000
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2400		

Cet animal figure déjà au chapitre des globules rouges sous le n° 6. Il n'a été observé au point de vue des leucocytes que dans l'intervalle compris entre la première et la deuxième infection.

Expérience LIII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé le	13 mars 1901	2883	5.600.000	
	18 mars 1901	2868	6.050.000	13.250
	10 avril 1801	2778	5.000.000	12.600
Tuberculosé le	8 mai 1901	2648	6.300.000	
	13 mai 1901	2654	4.700.000	10.500
	31 juin 1901	2640	4.300.000	12.000
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2840	5.310.000	

C'est l'animal dont il est question plus haut, à l'expérience 9.

Ici, on le voit, les modifications des éléments figurés sont peu marquées après la première infection. La baisse en poids est sensiblement progressive. Le 13 mai 1901, 5 jours après la deuxième infection, les globules rouges sont tombés de 6.300.000 à 4.700.000 et les globules blancs de 12.610 à 10.500.

Le 31 mai 1901, les érythrocytes ne sont plus qu'au nombre de 4.300.000, les globules blancs ont légèrement augmenté. A cette époque, comme nous l'avons dit plus haut, nous avons également cessé l'observation au point de vue des leucocytes.

Expérience LIV.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3200	6.950.000	
	12 janv. 1901	2920	2.900.000	10.800
	4 févr. 1901	2930		9.700
	2 mars 1901	3007	5.450.000	8.500
Tuberculosé le	13 mars 1901	3030		
	15 mars 1901	2952	6.625.000	12.800
	19 mars 1901	3000	6.150.000	12.100
	9 avril 1901	2852	5.250.000	14.000
	19 avril 1901	2800	6.770.000	18.000

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
	20 avril 1901	2700	5.850.000	18.000
	7 mai 1901		6.950.000	13.500
Tuberculosé le	8 mai 1901	2690		
	12 mai 1901	2310		
	20 mai 1901	2454	3.980.000	14.000
	25 mai 1901	2390	4.950.000	10.400
	31 mai 1901	2387		
Mort le	23 juin 1901	1860		

La première infection détermine chez cet animal une diminution des globules blancs qui disparaît moins vite que celle des globules rouges ; après la 2e infection, tandis que les globules rouges diminuent d'abord légèrement pour augmenter ensuite et dépasser le nombre initial, les globules blancs augmentent en nombre, jusqu'à atteindre le chiffre de 18.000, pour retomber encore avant la 3e infection au chiffre de 13.000 (chiffre normal). La 3e infection provoque, au bout de 15 jours environ, une diminution marquée des leucocytes. Le poids décline depuis la première infection jusqu'à la mort.

Expérience LV.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges.	Glob. blancs
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3444	6.6.0.000	
	17 janv. 1901	3070	3.510.000	8.530
	27 janv. 1901	3042	3.770.000	9.300
	5 févr. 1901	2963		
Tuberculosé le	13 mars 1901	2995		
	17 mars 1901	2853	5.600.000	14.150
	4 avril 1901	2725	6.300.000	12.570
	9 avril 1901	2753		13.800
	24 avril 1901	2600	6.475.000	14.600
Tuberculosé le	8 mai 1901	2370 par inj. intrapér. d'une cult. pure.		
	14 mai 1901	2208	3.425.000	9.000
Mort le	16 mai 1901	2008		

C'est le lapin de l'expérience 8.

Après la première infection, le lapin perd rapidement de ses hématies ; l'énumération des globules blancs, à l'époque où les érythrocytes ne sont plus qu'à 3.510.000, donne également un chiffre de plusieurs milliers au-dessous de la moyenne. Quand le lapin reprend en hématies, la quantité des globules blancs reprend dans les mêmes proportions La troisième injection est fatale à l'animal : les hématies tombent considérablement et les globules blancs descendent de 14.610 à 9.000.

Expérience LVI.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé par inj. intr. d'une émuls. de cult. sur bouillon, le	7 févr. 1901	2102		
Enumération, le	28 oct. 1901	2100	7.150.000	10.500
Mort le	7 févr. 1902	1960		

Chez cet animal, le nombre des hématies et des globules blancs est normal environ 7 mois et demi après la tuberculosation.

Expérience LVII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé par inj, intr. d'un mél. d'une cult. sur bouill. et d'une culture sur agar, le	2 oct. 1901	2050		
Enumération, le	4 nov. 1901	1690	3.800.000	7.100
Mort le	26 janv. 1902	1629		

Une mois après cette infection, l'animal présente, en même temps qu'une hypoglobulie manifeste, une hypoleucocytose bien marquée.

Expérience LVIII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tubercul. avec les mêmes cult. et de la même manière que le précédent, le	2 oct. 1901	2830		
Enumération, le	23 oct. 1901	2380	2.350.000	8.300
Mort le	3 mai 1902	1700		

Expérience LIX.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberc. id. que les précédents, le	2 oct. 1901	2650		
Enumération, le	6 nov. 1901	2470	3.050.000	5.800
Mort le	29 nov. 1901	2100		

Expérience LX.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blanc
Tuberc. id. que les précédents, le	2 oct. 1901	2130		
Enumération, le	6 nov. 1901	1910	3.700.000	7.500
Mort le	8 déc. 1901	1830		

Chez ces quatre derniers lapins, nous avons fait les énumérations à des dates assez rapprochées de l'infection, et qui correspondent à l'époque où, chez nos lapins décrits plus haut, nous trouvons l'hypoglobulie et l'hypoleucocytose. On voit qu'à ces époques il s'est produit, ici aussi, une diminution très accusée et sensiblement pareille du nombre des globules rouges et des globules blancs, en même temps qu'une chute considérable du poids.

Expérience LXI.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé par inj. intr. de crachats d'un phthisique (dont les urines présentaient la diazoréaction) le	20 sept. 1901	2220		
Enumération le	23 oct. 1901	2050	3.825.000	5.000
Mort le	15 nov. 1901	1480		

Expérience LXII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé en même temps et de la même manière que le précédent, le	21 sept. 1901	2250		
Enumérations, le	24 oct. 1901	1740	2.800.000	9.600

Chez ces deux animaux, infectés le même jour, se produisent les modifications que nous avons rencontrées d'habitude : chute du poids, hypoglobulie et hypoleucocytose.

Expérience LXIII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé par inj. intr. d'une émulsion de cult. sur agar, sur bouillon et sur pommes de terre, le	14 sept. 1901	2420		
Enumération, le	24 oct. 1901	1920	3.550.000	9.500
Mort le	21 nov. 1901	1692		

Remarque. — Des six lapins inoculés en même temps, celui-ci est le seul qui survive le 15 octobre 1901 ; 10 jours après l'inoculation, on constate une forte hypoglobulie avec hypoleucocytose.

Expérience LXIV.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé par inj. intrapériton. d'une émulsion de poumons tuberculeux de lapin, le	14 sept. 1901	1720		
Enumération, le	18 nov. 1901	2050	6.600.000	10.900

Cet animal vivait encore au début de juin 1902. Des cobayes inoculés le même jour et avec la même émulsion moururent une vingtaine de jours après.

Nous retrouvons, environ deux mois après l'infection, un chiffre normal de globules rouges et de leucocytes.

C'est vers cette époque, d'ailleurs, que chez beaucoup de nos lapins, nous avons vu que la remonte des globules rouges et blancs était en voie d'accomplissement ou déjà terminée.

Conclusions.

Comme nous le disions plus haut, nous devons faire abstraction du nombre des globules rouges et blancs chez le lapins des expériences II et LI; si en outre nous laissons de côté l'augmentation des globules blancs survenant après la 2e infection dans l'expérience LIV nous pouvons dire, d'une manière générale qu'il se produit, après infection tuberculeuse, dans le chiffre des globules blancs des variations de même ordre que dans celui des globules rouges; en d'autres mots, l'hypoglobulie et l'hypoleucocytose sont deux symptômes concomittants et parallèles.

Toutefois, si l'hypoglobulie peut réduire les érythrocytes de 6 à 7,000,000 à un chiffre inférieur à 3,000,000 (réduction de plus de 50 % donc) l'hypoleucocytose atteint rarement à ce degré. En général, les leucocytes, de 12 à 13000 à l'état normal, ne tombent que jusqu'entre 9 et 7000; exceptionnement nous avons trouvé des chiffres en dessous de 6 et jusque 5000 (expériences LIX et LXI).

L'hyperleucocytose, qui serait si importante dans la lutte contre les infections, a été seulement observée chez le lapin LI, qui peut être éliminé,

nous l'avons dit déjà, et chez le lapin de l'expérience LIV, après la seconde infection. Chez ce dernier, l'hyperleucocytose est manifeste : le nombre des leucocytes atteint 18,000. Si elle était un phénomène constant chez les lapins infectés se trouvant au même stade que celui de l'expérience LIV au moment de l'hyperleucocytose, on pourrait considérer celle-ci comme une réaction favorable à l'amélioration. Mais les nombreuses énumérations de globules blancs, faites isolément chez des lapins tuberculeux se trouvant juste à une telle période de leur tuberculose, ne nous ont jamais donné un chiffre surnormal de globules blancs. De sorte que, à titre provisoire, nous admettons que l'hyperleucocytose du lapin de l'expérience LIV à la date des 19 avril 1901 et 20 avril 1901 est un phénomène accidentel (dû peut-être à une infection secondaire survenue par piqûre de la veine) et nous admettons que l'hyperleucocytose n'existe, chez le lapin, à aucun stade de l'infection tuberculeuse, quelle que soit sa gravité ou sa bénignité.

Chapitre III.

a) ALCALINITÉ.

D'après les expériences de divers auteurs(1) une diminution artificielle préalable de l'alcalinité du sang augmenterait la réceptivité de l'organisme pour l'infection; au contraire une augmentation de l'alcalinité élèverait son degré de résistance. D'autre part, on a voulu trouver un certain rapport entre l'alcalinité et l'immunisation active.

En nous plaçant à ces points de vue, et aussi pour suivre le plan logique de nos recherches, nous avons été amené à déterminer l'alcalinité du sang chez le lapin tuberculeux. Comme d'aucuns(2) croient avoir trouvé une relation entre le taux des leucocytes et le degré d'alcalinité, nous avons, chez quelques animaux, déterminé en même temps celui-ci et le chiffre des éléments figurés (globules rouges et globules blancs).

Ces diverses données, ainsi que le poids, se trouvent consignées dans les colonnes correspondantes de chaque tableau.

Outre, l'alcalinité, chez le lapin du premier protocolle (LXV), nous avons déterminé le chiffre des globules rouges et blancs; chez les autres animaux (LXVI et LXVII), le taux des seuls globules blancs; les trois tableaux qui suivent ne mentionnent que les poids et le degré d'alcalinité.

---

(1) NEUMAN : Zeitschrift für klin. Med. Bd. 19, Supplem., p. 135.

(2) L. Caro : *Ueber Leukocytose und Blutkalalescenz.* Zeitschrift f. klin. Med., XXX. 3/4, p. 339; Ref. Centralblatt für Physiologie, X, 1896, p. 484.

Tous ces lapins ont été examinés diverses fois, de façon suivie, au cours de l'évolution de leur infection.

Les derniers tableaux réunissent quelques examens isolés des éléments figurés et de l'alcalinité, chez des animaux pris à divers stades de leur tuberculose.

Technique. — Nous avons adopté, pour l'évaluation du degré d'alcalinité du sang, la méthode de Löwy-Zuntz, modifiée par le Dr C. S. Engel.

Elle consiste à doser, au moyen d'une solution d'acide tartrique titrée à 1 %, et sous contrôle du papier de tournesol, l'alcalinité globale d'un volume donné d'une dilution de sang au 1/100e. Cette alcalinité est exprimée par l'équivalent en grammes de NaOH de la quantité d'acide tartrique utilisée pour la neutralisation de 1000 parties de sang (1).

Expérience LXV.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
	6 sept. 1901	2270			
	20 sept. 1901	2400	6.000.000		
Tuberculosé le	21 sept. 1901	2406	5.800.000	13.000	
	26 sept. 1901	2397	4.450.000		4.26
	30 sept. 1901	2358	4.125.000		3.990
	11 oct. 1901	2220	2.975.000	8.500	3.198
	21 oct. 1901	2180	4.600.000		3.830
	6 nov. 1901	2300	5.200.000		4.26
	16 nov. 1901	2304	5.000.000	14.000	4.26
	14 déc. 1901	2432	5.500.000		
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2400			

Cet animal est déjà mentionné sous les numéros 6 et 52.

Le minimum d'alcalinité trouvé 3.198 correspond au minimum des globules rouges et des globules blancs. La diminution du degré d'alcalinité suit une marche progressive jusque vers le 11 octobre 1901, puis il se produit une remonte jusqu'au moment où l'animal a récupéré sensiblement ses éléments figurés. Le 16 novembre 1901, ces divers chiffres sont proches de la normale.

Expérience LXVI.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Alcalinité
Tuberculosé le	13 mars 1901	2883		
Tuberculosé le	8 mai 1901	2648		
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2840	5.310.000	
	26 sept. 1901	2792	4.350.000	4.53
	30 sept. 1901	2820	3.920.000	3.46
	8 oct. 1901	2710	4.300.000	2.93
	15 oct. 1901	2663	3.400.000	3.19
Mort le	10 nov. 1901	1700		

(1) Cfr. Berliner klinische Wochenschrift, 1897.

Cet animal figure déjà au protocolle 9.

Ici, il y a une diminution régulière de l'alcalinité, qui tend à correspondre à la baisse des érythrocytes.

Expérience LXVII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Alcalinité
	1 juill. 1901	1818		
	6 sept. 1901	2107		
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2350		
	24 sept. 1901	2150	3.940.000	4.790
	3 oct. 1901	2310	3.200.000	3.73
Mort le	7 oct. 1901	1934		

Les détails concernant cet animal ont déjà été fournis à l'expérience IV.

4 jours après l'infection, on note un dégré normal d'alcalinité avec hypoglobulie. Après 13 jours, l'alcalinité a diminué de plus de 1 %. L'hypoglobulie s'est encore accusée.

La mort survient le 17[e] jour.

Expérience LXVIII.

	Dates	Poids en gr.	Alcalinité
Tuberculosé le	18 févr. 1902	1600	
	20 févr. 1902	1580	3.731
	12 févr. 1902	1728	3.464
	25 mars 1902	1752	3.999
	10 avril 1902	2030	3.630

Cet animal était encore en voie de développement lorsque, le 18 février 1902, nous pratiquons l'infection.

Les différentes déterminations de l'alcalinité ne nous montrent pas de différences notables. Il est vrai que le développement continue à suivre sa marche normale.

L'animal est encore en vie le 1 juin 1902.

Expérience LXIX.

Dates	Poids en gr.	Alcalinité
23 janv. 1902	2435	
7 févr. 1902	2380	3 990
18 févr. 1902	2359	2.930
26 févr. 1902	2462	3.190
8 mars 1902	2540	4.260
2 avril 1902	2800	4.530
10 avril 1902	2760	mort accidentellement.

Cet animal présente une baisse sensible de l'alcalinité; le poids continue à augmenter jusqu'au 10 avril 1902, date à laquelle l'animal meurt accidentellement.

Expérience LXX.

	Dates	Poids en gr.	Alcalinité
	23 janv. 1902	2630	
Tuberculosé le	7 févr. 1902	2595	3.999
	14 févr. 1902	2632	3.198
	18 févr. 1902	2610	3.190

Dates	Poids en gr.	Alcalinité
26 févr. 1902	2640	2.930
8 mars 1902	2610	3.190
1 avril 1902	2543	4.264
9 avril 1902	2470	4.264

Animal d'un poids moyen, avant l'infection, d'environ 2600 gr. Le 7 février 1902, jour de l'inoculation, il pèse 2595 gr. Le degré d'alcalinité du sang est de 3.999 °/oo. Il se manifeste, ici aussi, une diminution graduelle de l'alcalinité jusque vers le 26 févr. 1902 (c'est-à-dire pendant environ 20 jours) ; à cette date elle est tombée à 2.930 °/oo.

On a remarqué que c'est vers cette époque que, chez les lapins de nos autres expériences, l'hypoglobulie est la plus marquée. Le poids n'a pas encore sensiblement varié.

Le 1 avril 1902, l'alcalinité est de 4.264, alors que le poids commence à sensiblement décliner.

L'animal vivait encore le 1er juin 1902.

Expérience LXXI.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Tuberculosé par inj. intr. d'une émulsion de culture sur bouillon, le	7 févr. 1901	2102			
Enumération et détermination de l'alcalinité, le	28 oct. 1901	2100	7.150.000	10.500	4.264
Mort le	7 févr. 1902	1960			

Chez cet animal le nombre des globules rouges, celui des globules blancs et le degré d'alcalinité sont normaux environ 7 mois et demi après la tuberculosation.

Expérience LXXII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Tuberculosé par inj. intr. d'un mélange d'une culture sur bouillon et d'une culture sur agar, le	2 oct. 1901	2050			
Enum. et déterm. de l'alcal., le	4 nov. 1901	1690	3.800.000	7.100	4.264
Mort le	26 janv. 1902	1629			

L'alcalinité est normale, malgré l'hypoglobulie et l'hypoleucocytose.

Expérience LXXIII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Tuberculosé comme le préc., le	2 oct. 1901	2830			
Enum. et déterm. de l'alcal., le	23 oct. 1901	2380	2.350.000	8.300	3.987
Mort le	3 mai 1902	1700			

Ici, il y a alcalinité subnormale en concomittance avec une hypoglobulie et une hypoleucocytose.

Expérience LXXIV.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Tuberculosé comme les deux précédents	2 oct. 1901	2650			

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Enumération et détermination de l'alcalinité, le	6 nov. 1901	2470	3.050.000	5.800	3.464
Mort le	29 nov. 1901	2100			

Même remarque que pour le précédent.

Expérience LXXV.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Tuberculosé comme les trois précédents	2 oct. 1901	2130			
Enumération et détermination de l'alcalinité, le	6 nov. 1901	1910	3.700.000	7.500	3.464
Mort le	8 déc. 1901	1830			

Même remarque que pour les expériences précédentes. Les autres renseignements concernant ces 4 lapins sont consignés au chapitre des globules blancs, page 130, Expérience LVII, LVIII, LIX et LX.

Expérience LXXVI.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Tuberculosé par inj. intr. d'une émulsion de crachats d'un phthisique (dont les urines presentaient de la diazo-réaction), le	20 sept. 1901	2220			
Enumération et détermination de l'alcalinité, le	23 oct. 1901	2050	3.825.000	5.000	3.731
Mort le	15 nov. 1901	1480			

Un mois après l'infection, il y a ici, comme on voit, hypoglobulie, hypoleucocytose et diminution de l'alcalinité.

Expérience LXXVII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Tuberculosé comme le précédent, le	20 sept. 1901	2250			
Enumération et détermination de l'alcalinité, le	24 oct. 1901	1740	2.800.000	9.600	3.997
Mort le	16 nov. 1901	1380			

Ici enfin il y a forte hypoglobulie, légère hypoleucocytose et alcalinité peu accusée.

CONCLUSIONS.

De ces différentes évaluations, nous pouvons conclure que souvent, dans la tuberculose expérimentale chez le lapin :

1. L'alcalinité diminue aussitôt après l'infection, pour revenir peu à peu à ou vers la normale. (Exp. 65, 66, 69, 70.)

2. Qu'il y a un rapport évident entre les modifications de l'alcalinité et celles du nombre des éléments figurés. (Exp. 65, 73, 77.)

A propos des globules blancs, nous avons déjà vu qu'ils diminuent en même temps que les globules rouges; il y aurait donc un rapport étroit entre les modifications des globules rouges, des globules blancs, et de l'alcalinité (1).

b) Densité.

Au cours de la phthisie pulmonaire il y aurait, d'après certains auteurs (2), diminution de la densité du sang. Voyons ce qui se présente dans la tuberculose expérimentale chez le lapin, et si les changements de densité sont en rapport avec les modifications de la résistance des hématies, que nous venons d'étudier.

Nous avons donné la préférence à la méthode de Hammerschlag (3), qui consiste à prendre la densité d'un mélange de chloroforme et de benzol, dans lequel une goutte de sang reste parfaitement suspendue.

Malheureusement, à moins de faire des soustractions sanguines abondantes, ce qui apporterait un trouble grave à notre expérimentation, les méthodes où l'on opère avec de petites quantités de sang donnent des résultats assez fluctuants, par suite d'erreurs inévitables.

Laissant de côté de multiples déterminations, nous nous contentons de rapporter 3 expériences assez complètes; pour ces animaux, nous indiquons en même temps, à titre de comparaison, le nombre des globules rouges et les poids.

Expérience LXXVIII.

Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Densité
Tuberculosé le 24 déc. 1900	3190		
Tuberculosé le 13 mars 1901	3030	6.350.000	
9 avril 1901	2852	5.250.000	1.030
19 avril 1901	2800	6.700.000	1.044
1 mai 1901	2700	6.600.000	1.043

(1) Alors que de notre côté nous recherchions les modifications de l'alcalinité du sang chez le lapin tuberculeux, von Rigler de son côté publiait (*Das Schwanken der Alkalicität des Gesamtblutes und des Blutserums bei verschiedenen gesunden und kranken Zustanden.* Centralblatt f. Bakter. u. s. w., I Abth., Bd. XXX, 1901, p. 913) son très documenté et très intéressant travail. Nous sommes heureux de constater que nos résultats sont en tous points conformes aux siens et que, si les chiffres que nous avons trouvés sont dans leur ensemble un peu plus élevés, nous pouvons attribuer cette légère différence au fait que nous avons employé pour nos recherches une autre méthode.

(2) Schmaltz, Peiper, Devoto : Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. II, cf. von Limbeck : *Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes*. p. 62. 1892.

(3) Wiener med. Wochenschr., p. 1018, 1890, cfr. von Limbeck, loc. cit., p. 9.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Densité
Tuberculosé le	8 mai 1901	2590		
	17 mai 1901	2530	4.200.000	1.026
Mort le	23 juin 1901	1860		

Animal déjà cité à l'expérience 7.

La densité, on le voit, suit de façon assez régulière les fluctuations du nombre des globules rouges. Dépassant 1040 pour 6.000.000 de globules rouges, elle tombe à 1026, lorsque le nombre des érythrocytes est descendu à 4.200.000.

Expérience LXXIX.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Densité
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3444	6.600.000	
Tuberculosé le	13 mars 1901	2995	5.600.000	
	4 avril 1901	2725	6.300.000	1.039
	9 avril 1901	2753	6.200.000	1.037
	24 avril 1901	2600	6.475.000	1.037
Tuberculosé le	8 mai 1901	3370		1.023
	14 mai 1901	2208	3.425.000	1.023
Mort le	16 mai 1901			

Cet animal figure déjà à l'expérience 8.

Comme pour le lapin de l'expérience précédente, la densité diminue en même temps que le nombre des globules rouges. Elle atteint près de 1.040 pour une richesse en globules rouges de plus de 6.000.000; tombe à 1.022 quand celle-ci n'est plus que de 3.425.000.

La densité de 1.023 (constatée le jour même de la 3e infection), démontre que celle-ci peut baisser sans qu'il y ait diminution correspondante des globules rouges. Nous n'insisterons pas davantage sur ce point.

Expérience LXXX.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Densité
Tuberculosé le	13 mars 1901	2883	6.000.000	
	29 mars 1901	2832	6.050.000	1.042
	10 avril 1901	2778	5.000.000	1.045
	27 avril 1901	2735	6.300.000	
Tuberculosé le	8 mai 1901	2648		
	13 mai 1901	2654	4.700.000	1.037
	31 mai 1901	2640	4.300.000	1.033
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2840	5.310.000	
Mort le	10 nov. 1981	1700		

Cet animal a déjà servi à l'expérience 9.

La diminution de la densité, accompagnée d'hypoglobulie, est manifeste après la deuxième infection.

CONCLUSIONS.

Il en appert que la densité du sang diminue en même temps que se produit l'hypoglobulie, de même que nous avons vu que l'hémolyse, pour se produire, demandait en général des solutions plus faibles après infection tuberculeuse.

Chapitre IV.

Agglutination.

Au début de ce mémoire nous disions : « le diagnostic précoce de la tuberculose s'établit avant tout par la présence du bacille tuberculeux; ensuite par la réaction caractéristique à la tuberculine (Koch-Nocard); peut-être par l'agglutination (Arloing) ». Ce dernier moyen de diagnostic a suscité dans ces derniers temps des discussions très vives.

Le phénomène d'agglutination acquerrait du coup une importance capitale si, comme l'a prétendu récemment Koch (1), il est en quelque sorte la mesure du degré d'immunité, et par conséquent aussi de guérison de la tuberculose.

Nous avions à notre disposition des lapins se trouvant à toutes les époques de l'évolution tuberculeuse, plusieurs avaient subi une série d'infections successives, et pouvaient par conséquent, d'après l'affirmation de Behring, être supposés immunisés. Nous avons voulu aussitôt répéter les expériences de Koch, en nous attachant à suivre en tous points sa méthode.

La poudre bacillaire nous a été fournie par la firme de Höchst a/M.

Bien que nous étant efforcé d'observer dans ses moindres détails la technique indiquée, et sans que nous sachions pourquoi, nos résultats, comme on va le voir, semblent n'être pas d'accord avec ceux de l'illustre savant allemand.

Nous avons examiné le pouvoir agglutinant d'un grand nombre de lapins normaux et d'animaux infectés, ceux-ci en partie avant et après l'infection.

Comme nos résultats furent très concordants, nous nous contentons de reproduire, dans les tableaux qui suivent, quelques unes des déterminations du pouvoir agglutinant.

Les lapins des deux expériences qui suivent ont été tuberculosés par injection d'une émulsion de rate et de foie de cobaye tuberculeux.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2535				
Agglutin. le	27 mars 1902	2615	+	—	—	—
id.	29 avril 1902	2663	+	—	—	—
Vit encore le 1 juin 1902.						
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2401				
Agglutin. le	28 mars 1902	2551		+	—	—
id.	29 avril 1902	2558	—	—	—	—
Vit encore le 1 juin 1902.						

(1) *Ueber die Agglutination der Tuberkelbazillen und über die Verwerthung dieser Agglutination* von R. Koch. Deutsche med. Wochenschr., No 48, p. 829, 1901.

Les deux animaux suivants font partie d'une série infectée par injection intraveineuse d'une émulsion de foie et de rate de cobaye tuberculeux.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	18 févr. 1902	1600	—	—	—	—
Agglutin. le	29 févr. 1902	1737	—	—	—	—
Vit encore le 1 juin 1902.						
Tuberculosé le	18 févr. 1902	1790	—	—	—	—
Agglutin. le	29 févr. 1902	2002	—	—	—	—
Vit encore le 1 juin 1902.						

Les trois animaux que voici sont, comme les précédents, infectés par injection intraveineuse d'une émulsion de foie et de rate de cobaye tuberculeux.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Avant l'infect.	15 mars 1902	2720	+? —	—	—	—
id.	18 mars 1902	2690	+? —	—	—	—
Tuberculosé le	16 avril 1902	2465	— —	—	—	—
id.	30 avril 1902	2460	— —	—	—	—
id.	17 mai 1902	2360	— —	—	—	—
id.	20 mai 1902	2410	— —	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					
Avant l'infect.	17 mars 1902	2176	—	—	—	—
Tuberculosé le	16 avrll 1902	2273				
Agglutin. le	25 avril 1902	2200	— —	—	—	—
id.	17 mai 1902	2166	—	—	—	—
id.	20 mai 1902	2060	— —	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					
Tuberculosé le	16 avril 1902	2324				
Agglutin. le	25 avril 1902	2496	— —	—	—	—
id.	30 avril 1902	2545	— —	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

Les lapins des trois expériences suivantes sont tuberculosés par injection intraveineuse d'une émulsion de culture d'ARLOING, dite virulente par celui-ci.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	20 févr. 1901	2300				
Agglutin. le	16 avril 1902	2739	++	+	+	—
Vit encore le	1 juin 1902.					
Tuberculosé le	20 févr. 1901	2306				
Agglutin. le	17 avril 1902	2585	++	+	+	—
Mort le	18 avril 1902					
Tuberculosé le	20 févr. 1901	2070				
Aggutin. le	17 mars 1902	2260	++	+	+	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

L'infection des trois lapins suivants fut pratiquée par injection intraveineuse d'une émulsion de foie et de rate de cobaye tuberculeux.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	7 févr. 1902	2380				
Agglutin. le	17 mars 1902	2705	—	—	—	—
id.	24 mars 1902	2676	—	—	—	—
id.	10 avril 1902	2780	+	+	+	—
Mort accidentellement.						
Tuberculosé le	7 févr. 1902	2593				
Agglutin. le	9 avril 1902			—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902					
Tuberculosé le	7 févr. 1902	2568				
Agglutin. le	30 avril 1902	2683	+	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

Les deux lapins suivants font partie d'une série d'animaux infectés par injection intraveineuse d'une émulsion de poumon tuberculeux de lapin.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	6 févr. 1902	2189				
Agglutin. le	2 mai 1902	2306	+	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					
Tuberculosé le	6 févr. 1902	1850				
Agglutin. le	2 mai 1902	2980	+	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

Cinq lapins inoculés en même temps et avec la même émulsion que les deux précédents, meurent l'un le 16 février 1902, un autre le 24 février 1902, un troisième le 19 avril 1902, un quatrième le 24 avril 1902; le cinquième vivait encore le 1 juin 1902.

Série d'animaux infectés par injection intrapéritonéale de crachats d'un phthisique (dont les urines présentaient la diazoréaction).

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	25 avril 1901	1450				
Agglutin. le	21 avril 1902	3589	+	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					
Tuberculosé le	25 avril 1901	1921				
Agglutin. le	2 avril 1902	2678		—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					
Tuberculosé le	25 avril 1901	1006				
Agglutin. le	5 avril 1902	2350	+	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

En même temps que les trois lapins cités, il en est encore inoculé cinq autres dont l'un meurt le 23 mai 1901, un autre le 16 juin 1901, un 3me le 7 décembre 1901, un 4me le 30 décembre 1901, le 5me vit encore le 1 juin 1902.

Lapins faisant partie d'une série d'animaux tuberculosés par injection intraveineuse d'une émulsion de poumons d'une femme phthisique.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	28 mars 1901	2510				
Agglutin. le	1 avril 1902	3840		+	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

Un cobaye et un lapin infectés le même jour et avec la même émulsion meurent le premier le 20 juin 1901, le 2me le 23 octobre 1901.

Lapins faisant partie d'une série d'animaux infectés par injection intraveineuse d'une émulsion de poumons tuberculeux de lapin.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	13 mars 1901	2111				
Agglutin. le	1 avril 1902	2299	+	+	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

De deux lapins inoculés en même temps, l'un meurt le 13 septembre 1901, l'autre le 28 février 1902.

En manière de conclusions : nous devons donc avouer que, tout en ayant déterminé le pouvoir agglutinant chez des lapins infectés de très diverses manières, depuis peu de temps et depuis de nombreux mois, nous n'avons jamais observé de pouvoir agglutinant dépassant 1/25.

Chapitre V.

ETAT NUTRITIF DES LAPINS TUBERCULEUX.

D'ordinaire, dans les expériences de laboratoire, on donne aux sujets d'expérience, avant et pendant celle-ci, une ration plus ou moins variée en quantité et en qualité. Par contre tous nos animaux, à part certaines exceptions intentionnelles et dont nous parlerons à peine ici, recevaient tous les jours, après avoir été pesés, une ration constante, composée (nous l'avons dit déjà) de 50 gr. d'avoine et 200 gr. de carottes provenant de la même provision. Cette ration, trop forte pour les jeunes animaux, était réduite en conséquence ; nous n'insistons pas davantage sur ces détails qui ne sont pas indispensables pour l'exposé qui suit.

Avant d'être inoculés, la plupart des lapins étaient amenés par une période préparatoire suffisamment longue à un état d'équilibre nutritif pour la ration en question ; une exception se trouve mentionnée dans le protocolle du type 6 (page 146).

Voyons maintenant quelles modifications subit l'état nutritif, exprimé ici globalement par le poids, après l'infection.

Les nombreuses expériences instituées avec des bacilles d'origine différente, et par conséquent aussi de virulence plus ou moins différente,

comme aussi la résistance variable des animaux, parfois de même nichée, inoculés au même moment par les mêmes doses, démontrent que le poids présente, après infection, divers types de modifications.

Type 1. — L'animal en parfait équilibre nutritif peut, après infection, pendant des jours, des semaines et parfois des mois, conserver le même poids; puis pendant quelques jours, d'autres fois pendant des semaines, présenter une baisse continue parfois considérable; et l'animal meurt.

Un exemple de ce genre se trouve consigné dans le tableau suivant :

	Dates	Poids en gr.
Tuberculosé le	12 nov. 1898	2129
	18 nov. 1898	2106
	23 nov. 1898	2094
	28 nov. 1898	2100
	3 déc. 1898	2124
	8 déc. 1898	2129
	13 déc. 1898	2096
	18 déc. 1898	2080
	23 déc. 1898	2054
	28 déc. 1898	2023
	12 janv. 1899	1983
	22 janv. 1899	2046
	1 févr. 1899	1964
	6 févr. 1899	1840
Mort le	8 févr. 1899	1673

Type 2. — D'autres animaux présentent pendant un temps variable après l'infection une certaine diminution du poids qui disparaît ensuite, puis au bout d'un certain temps ils rentrent dans la catégorie du premier type : baisse en poids, c'est-à-dire amaigrissement plus ou moins considérable et mort.

Voici un exemple de ce type :

	Dates	Poids en gr.
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2740
	29 déc. 1900	2660
	2 janv. 1901	2510 poids le plus bas.
	4 janv. 1901	2569
	14 janv. 1901	2651
	24 janv. 1901	2652
	4 févr. 1901	2652
	15 févr. 1901	2730
	24 févr. 1901	2770
	4 mars 1901	2785
	14 mars 1901	2451
Meurt le	17 mars 1901	2049

Type 3. — Un nombre assez notable de lapins se comporte d'abord comme ceux du type 2. Mais le poids, au lieu de remonter, reste stationnaire à ce niveau inférieur pendant un temps plus ou moins prolongé, puis il se présente une baisse progressive du poids, suivie de la mort.

Les tableaux qui suivent sont des exemples de ce 3e type.

	Dates	Poids en gr.
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2890
	1 janv. 1901	2886
	10 janv. 1901	2730
	21 janv. 1901	2490
	31 janv. 1901	2458
	9 févr. 1901	2539
	19 févr. 1901	2558
	27 févr. 1901	2500
	6 mars 1901	2459
	15 mars 1901	2470
	26 mars 1901	2446
	6 avril 1901	2430
	15 avril 1901	2406
	24 avril 1901	2296
	5 mai 1901	2310
	14 mai 1901	2302
	24 mai 1901	2134
	4 juin 1901	2110
	14 juin 1901	2093
	24 juin 1901	2040
	27 juin 1901	1880
	30 juin 1901	1789
	3 juill. 1901	1622
Mort le	8 juill. 1901	1492

Tuberculosé le	14 janv. 1901	2683
	24 janv. 1901	2702
	4 févr. 1901	2597
	14 févr. 1901	2460
	24 févr. 1901	2430
	14 mars 1901	2481
	25 mars 1901	2436
	4 avril 1901	2143
	14 avril 1901	1981
	24 avril 1901	1930
	4 mai 1901	1830
	14 mai 1901	1794
	20 mai 1901	1738
Mort le	21 mai 1901	

Type 4. — D'autres fois la période stationnaire fait défaut et l'animal succombe après un délai plus ou moins prolongé, après avoir présenté une chute continue du poids.

Plusieurs exemples de ce type se trouvent consignés dans les tableaux qui précèdent, entre autres expériences 1—8. (Voir graphiques I et IV.)

Nous donnons dans le tableau suivant un exemple typique de cette chute en poids.

	Dates	Poids en gr.
Tuberculosé le	2 oct. 1901	
	3 oct. 1901	2023
	13 oct. 1901	1966
	23 oct. 1901	1880
	3 nov. 1901	1871
	13 nov. 1901	1870
	23 nov. 1901	1710
Mort le	8 déc. 1901	1721

Tous ces animaux continuent, pendant toute l'évolution de leur tuberculose, à prendre entièrement la ration sus-indiquée; la baisse en poids est donc dûe, non à une diminution des ingesta, mais à une augmentation des egesta. Ce n'est que deux ou trois jours avant la mort que la ration peut ne pas être entièrement mangée.

Type 5. — Chez les lapins jeunes ou adolescents et qui devraient, pour la ration reçue, présenter un accroissement de poids notable, on voit, à la suite de l'infection tuberculeuse, survenir des modifications du poids analogues aux quatre types exquissés ci-dessus pour les lapins adultes. Souvent il se produit encore une augmentation en poids, mais de moindre importance que celle qui serait survenue en dehors de l'infection, d'autres fois l'arrêt du développement est pour ainsi dire complet, et de jeunes descendants de la grande race flamande, atteignant à l'état adulte 2500 à 3000 gr., restent pendant des semaines, et parfois des mois, stationnaires avec un poids de 1000 ou 1500 gr., c'est-à-dire le poids qu'ils avaient au moment de l'infection. Il se produit ensuite une légère chute et la mort survient.

Un exemple d'arrêt de développement chez un jeune lapin tuberculosé, se trouve consigné dans le tableau ci-dessous.

	Dates	Poids en gr.
Tuberculosé le	8 mai 1901	1705
	20 mai 1901	1710
	6 juin 1901	1600
	14 juin 1901	1527
	24 juin 1901	1567

	Dates	Poids en gr.
	4 juill. 1901	1630
	14 juill. 1901	1706
	24 juill. 1901	1720
	4 août 1901	1720
	14 août 1901	1700
	23 août 1901	1603
	3 sept. 1901	1530
	13 sept. 1901	1490
Mort le	17 sept. 1901	1340

Type 6. — Si au lieu de donner aux lapins jeunes ou adultes la ration indiquée plus haut, laquelle donne en moyenne, après équilibre nutritif, un poids de 2500 gr. à 2700 gr., on leur donne à volonté, jour et nuit, de l'avoine et des carottes, d'aucuns présentent encore l'un ou l'autre type des variations de poids mentionnés ci-dessus, tandis que d'autres, qui consomment alors par jour 500 gr. de carottes et 100 gr. d'avoine, augmentent successivement en poids. Celui-ci peut atteindre 3000 gr. et davantage. Puis, à un moment donné, il se produit une baisse rapide du poids et l'animal tuberculeux succombe. Les mêmes variations en poids surviennent chez des lapins qui ne sont pas encore en parfait équilibre nutritif pour la ration donnée lors de l'infection.

Exemple d'un lapin reçevant une ration ad libitum, et qui présente une augmentation en poids suivie d'une chute brusque.

	Dates	Poids en gr.
Tuberculosé par inj. intr. d'une cult. d'Arloing le	21 févr. 1902	2550
	1 mars 1902	2570
	10 mars 1902	2660
	21 mars 1902	2660
	31 mars 1902	2768
	11 avril 1902	2728
	14 avril 1902	2700
	15 avril 1902	2590
	16 avril 1902	2670
	17 avril 1902	2565
Mort le	18 avril 1902	2370

En résumé, chez les lapins en équilibre nutritif et rendus tuberculeux, le poids ne se maintient que d'une manière exceptionnelle et transitoire; le plus souvent ces animaux succombent à un niveau plus ou moins inférieur, et en tous cas à l'approche de la mort par tuberculose, il se produit une baisse du poids souvent notable; celle-ci, nous le répétons, malgré l'ingestion de la même ration.

Par conséquent l'infection tuberculeuse, à un certain degré d'intensité, précipite la désassimilation, agit en quelque sorte comme un poison catabolique; de là la perte en poids, l'émaciation, etc., ou, comme le disaient déjà les vieux cliniciens : l'infection tuberculeuse, même en dehors de toutes infections mixtes, détermine la consomption, la phthisie.

Voilà les conclusions qui se dégagent de nos nombreuses expériences et observations, dont quelques unes se trouvent reproduites ci-dessus. Nous ne pouvons évidemment relater et discuter ici les assertions confirmatives ou contradictoires formulées par de nombreux expérimentateurs et d'innombrables cliniciens sur ce même sujet.

Relevons seulement l'affirmation de ROBIN (1) qui a le mérite d'être de date récente, et aussi d'après cet auteur, d'être un moyen de diagnostic de la prédisposition à la tuberculose.

Il appert d'une série de publications que les candidats à la tuberculose (par conséquent non encore infectés), présenteraient une augmentation des coefficients respiratoires (augmentation de l'absorption de O et de l'élimination de CO_2). A moins qu'on ne démontre que ces personnes ne réagissent nullement à l'injection d'une dose suffisante de tuberculine, nous admettons qu'elles sont déjà porteurs de tubercules mais se trouvent à la même période que les lapins dont le poids se maintient, ou même augmente s'ils reçoivent à manger à volonté. Lorsqu'un organisme luttant contre l'infection tuberculeuse maintient son poids et son équilibre nutritif en ingérant des rations doubles ou triples, il est évident que les échanges gazeux comme aussi les échanges urinaires, doivent augmenter. En résumé la disproportion entre le poids et la ration, et les egesta d'autre part, peut constituer un symptôme d'une infection tuberculeuse latente ou non; mais elle n'a aucun rapport direct avec la simple prédisposition à la tuberculose.

Disons encore un mot d'une autre question très importante au point de vue clinique et qui se rattache à la nutrition, à savoir quel est l'état de la température du corps au cours de l'infection tuberculeuse chez le lapin.

Le phthisique est souvent, si pas toujours fébricitant; mais très souvent aussi il y a infection mixte, et la tuberculose pulmonaire ne se diagnostique que lorsque les tubercules s'ulcèrent et que l'infection mixte se produit. Les données cliniques ne nous renseignent donc point sur les variations thermiques déterminées uniquement par l'infection tuberculeuse.

---

(1) ROBIN et BINET : *La prophylaxie de la tuberculose pulmonaire par la connaissance de son terrain.* Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. IX. p. 181, 1901.

Cependant on sait que d'une part les affections tuberculeuses chirurgicales peuvent exister longtemps sans modifier la température du corps, et que d'autre part, en cas d'infection tuberculeuse généralisée (c'est-à-dire en cas de phthisie galopante) la fièvre s'allume parfois en dehors de toute expectoration, apparement en dehors de toute infection mixte.

L'infection tuberculeuse peut donc exister sans élévation de température, mais elle peut aussi à un certain moment provoquer celle-ci ; c'est ce que confirment nos mensurations de température rectale chez le lapin.

Si nous faisons abstraction des fluctuations à causes indéterminées, on constate en général, à la période où le poids décline, où la consomption bat son plein, une température rectale atteignant 40° et au-delà.

Si l'animal tuberculeux, recevant une ration illimitée et mangeant beaucoup peut parfois, en dehors de toute chute du poids, ou même pendant l'ascension du poids, présenter déjà une hyperthermie assez notable, quelques heures, parfois 48 heures déjà avant la mort apparait l'hypothermie.

L'intoxication tuberculeuse, en augmentant la désassimilation et les combustions peut donc déterminer l'hyperthermie, voire même un état fébrile. C'est ce qui explique, entre autres, que les tuberculeux humains afébriles présentent si facilement des poussées fébriles.

Chapitre VI.

HÉMATOTHÉRAPIE.

Les recherches exposées jusqu'ici ont pour objet la pathologie de la tuberculose expérimentale, et elles ont, croyons-nous, précisé certains troubles fonctionnels et certaines modifications anatomiques déterminées par cette infection.

Mais en présence des si nombreuses victimes que fait la tuberculose, tant parmi les animaux domestiques que chez l'espèce humaine, il est presque impossible de s'occuper d'expériences et de recherches sur cette infection sans songer au côté thérapeutique, sans se laisser entraîner, comme tant d'autres, à tenter dans cette voie quelques essais, malheureusement toujours négatifs jusqu'ici. Nous n'allons évidemment pas refaire l'historique général en cette question ; contentons-nous d'aborder un point spécial que nous avons expérimentalement élucidé, et donnons-en les résultats comme contribution négative à la solution de ce grand problème.

Comme nous nous sommes occupé en détail de l'étude du sang des animaux rendus tuberculeux et que nous y avons trouvé des altérations

marchant parallèlement à l'infection, il est certes intéressant d'examiner ici s'il n'y aurait pas moyen de faire disparaître ces altérations et éventuellement d'enrayer la marche de la tuberculose, en donnent aux animaux tuberculosés du sang normal d'un animal sain; en un mot, en essayant l'hématothérapie chez le lapin tuberculeux à l'aide du sang normal d'un lapin non tuberculeux.

Nous sommes ainsi amené à exposer à la fin de ce mémoire des expériences antérieures en date à celles des chapitres précédents. C'est ce qui explique l'absence de l'étude hématologique après les transfusions.

Au premier abord, cette voie semble identique à celle inaugurée par RICHET (1) mais en y regardant de près, elle en diffère par l'idée directrice et par les moyens mis en œuvre.

RICHET injecta à ces animaux tuberculeux, par voie intrapéritonéale, le sang d'animaux réputés naturellement réfractaires, ou à peu près, à la tuberculose; tels sont le chien, la chèvre, l'âne. Aussi, comme il injectait le sang d'une espèce animale à une autre, était-il arrêté bientôt dans le dosage, par la toxicité du sang et n'a-t-il pu transfuser à l'animal tuberculeux que des quantités relativement minimes. Pour ces motifs, il se défend énergiquement et avec raison, d'avoir déterminé ainsi de la suralimentation et il affirme avoir au moins entrevu le premier le principe fondamental de la sérothérapie si brillamment élaborée et mise en pratique dans la suite par BEHRING au point de la diphtérie.

Quant à nous, au contraire, ayant déjà trouvé lors d'essais isolés, antérieurs à ceux que nous publions ici, que le nombre des globules rouges diminuait considérablement parfois de plus de la moitié, nous avons cherché à faire disparaître ce symptôme en infusant directement dans les veines du lapin tuberculeux le sang artériel d'un lapin normal.

A cet effet, les deux animaux étant fixés, un tube de caoutchouc rempli de solution physiologique et termininé à ses deux extrémités par une canule de verre effilée, est relié d'une part à la carotide de l'animal sain, d'autre part à la veine jugulaire de l'animal tuberculeux; on soulève les pinces, et le sang artériel du premier animal afflue naturellement dans le système vaineux du second. La diminution en poids de l'animal saigné, comme l'augmentation du poids de l'animal infusé, donnent la quantité du sang transfusé.

Les globules rouges du sang ainsi transfusé d'individu à individu de même espèce persistent, comme l'ont démontré entr'autres les expériences

(1) CH. RICHET : Travaux de labor. Tome III, 1895, p. 233 à 404.

de LANDOIS(1); on est presque autorisé à admettre que le sang transfusé tout entier continue à remplir chez son nouvel hôte les mêmes fonctions que chez l'animal dont il provient; en d'autres mots, il augmente simplement le volume sanguin du lapin infusé qui devient ainsi plus ou moins pléthorique. Les données recueillies par la sérothérapie, et en particulier les expériences de METSCHNIKOFF(2) sur l'action toxique et immunisante des organes sexuels de l'un sexe sur l'organisme de l'autre sexe, et inversément, nous ont amené à prendre des précautions encore plus minutieuses: la transfusion se fit de mâle à mâle ou de femelle à femelle, et les animaux à saigner sont laissés à jeun pendant 24 heures à 36 heures. Nous avons transfusé des animaux tuberculeux, à des intervalles plus ou moins rapprochés, des quantités parfois considérables de sang normal comme le démontrent les protocoles ci-dessous.

Expérience A.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	1 nov. 1899	1410	
	17 nov. 1899	1410	infusé 9 gr. de sang.
Le poids subit une chute et le	2 déc. 1899	1285	infusé 46 gr. de sang.
Le poids se relève et le	27 déc. 1899	1519	
	8 janv. 1900	1600	
	19 janv. 1900	1700	
	5 févr. 1900	1804	
	15 févr. 1900	1900	
Puis le poids reste stationnaire, oscillant entre 1800 et 1900; le	5 mars 1900	1885	infusé 62 gr. de sang.
	6 mars 1900	1930	
	11 mars 1900	2008	
Poids autour duquel il continue à osciller; le	21 mars 1900	2229	infusé 47 gr. de sang.
Le poids reste stationn. et atteint le	26 mars 1900	2130	
Le poids continue ensuite à osciller entre 2000 et 2100 gr. jusqu'au	20 avril 1900	1970	
	28 avril 1900	1730	
Meurt le	30 avril 1900	1620	

Expérience B.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	6 mai 1900	1620	
	7 juin 1900	1783	infusé 27 gr. de sang.

(1) LANDOIS : Lehrbuch d. Physiol. d. Menschen, 1891, p. 164; cf. I. MUNK. Physiol. d. Menschen und d. Säugethiere, 1897, p. 25.

(2) METSCHNIKOFF : *Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines*, (4[me] mémoire). *Sur la spermotoxine et l'antispermotoxine.* Annales de l'Institut Pasteur, 1900 et Tiré à part.

	Dates	Poids en gr.	
	13 juin 1900	1438	infusé 71 gr. de sang.
	16 juin 1900	1400	» 54 » »
Mort le	17 juin 1900	1404	

A l'autopsie nous avons trouvé un épanchement sanguinolent abondant dans le péritoine.

Expérience C.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	11 mars 1900	1887	
	17 mars 1900	1780	
	25 mars 1900	1642	
	10 avril 1900	1530	
	25 avril 1900	1560	infusé 25 gr. de sang.
	26 avril 1900	1542	» 25 » »
	27 avril 1900	1540	» 73 » »
	28 avril 1900	1589	
	8 mai 1900	1770	» 23 » »
	17 mai 1900	1632	» 64 » »
	30 mai 1900	1710	» 25 » »
	8 juin 1900	1740	» 43 » »

Mort pendant l'opération, probablement par thrombus.

Expérience D.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	3 oct. 1899	1190	
	3 nov. 1899	1269	infusé 48 gr. de sang.
	11 nov. 1899	1340	
	20 nov. 1899	1400	
	24 nov. 1899	1445	chiffre maximum.
	26 nov. 1899	1391	
	4 déc. 1899	1290	infusé 36 gr. de sang.
	5 déc. 1899	1332	
	10 déc. 1899	1412	
	17 déc. 1899	1507	
	31 déc. 1899	1611	
	23 janv. 1900	1758	reste stationnaire
jusqu'au	5 mars 1900	1730	infusé 37 gr. de sang.
Le poids se relève ensuite légèrement et atteint le	16 mars 1900	1809	
Il retombe en dessous de 1800 gr. et le	21 mars 1900	1799	infusé 68 gr. de sang.
Le poids continue à descendre lentement le	24 mars 1900	1680	
Mort le	2 mai 1900	1470	

Expérience E.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	3 oct. 1899	1737	
	3 nov. 1899	1651	infusé 45 gr. de sang.

	Dates	Poids en gr.
Tuberculosé le	12 nov. 1899	1610
Le poids reste à peu près stationnaire jusqu'à la mort, le	8 févr. 1900	1603

Expérience F.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	2 juin 1899	1580	
	13 juill. 1899	1381	infusé 33 gr. de sang.
Le poids se relève ; le	28 juill. 1899	1500	autour duquel il oscille.
	12 sept. 1899	1496	infusé 25 gr. de sang.
Le poids se relève et le	22 sept. 1899	1620	
	5 oct. 1899	1600	infusé 61 gr. de sang.
	15 nov. 1899	1590	infusé 55 gr. de sang d'un jeune lapin tuberculosé le 6 mai 1899 et pesant alors 1610 gr. et dont le poids était le 15 novembre de 2500 gr.
	9 déc. 1899	1810	poids maximum qui descend bientôt.
L'animal meurt le	20 déc. 1899	1594	

Expérience G.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	2 juin 1899	1380	
	13 juill. 1899	1387	infusé 47 gr. de sang.
	12 sept. 1899	1584	» 53 gr. »
	5 oct. 1899	1547	» 55 gr. »
	15 nov. 1899	1442	» 40 gr. » d'un jeune lapin pesant lors de son infection, le 6 mai 1899, 1750 gr. et dont le poids était le 15 nov. 1899 de 2356 gr. (le poids a continué à monter).
	4 déc. 1899	1400	infusé 46 gr. de sang. Le poids reste absolument stationnaire entre 1400 et 1500 gr. jusqu'au
	2 mars 1900	1390	
	5 mars 1900	1377	infusé 32 gr. de sang.
	20 mars 1900	1430	» 17 gr. »
	28 mars 1900	1461	» 36 gr. »
Mort le	28 avril 1900	1385	

Expérience H.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	2 juin 1899	1715	
	13 juill. 1899	1539	infusé 32 gr. de sang.
	12 sept. 1899	1722	» 37 » »
	5 oct. 1899	1870	» 48 » »
	10 nov. 1899	1904	» 28 » »
	4 déc. 1899	1903	» 40 » »

	Dates	Poids en gr.	
Le poids s'élève dépasse 2200 étant le	13 févr. 1900	2250	(maximum).
Puis descend lentement, il est le	8 mars 1900	1990	infusé 43 gr. de sang.
	16 mars 1900	2127	
	1 avril 1900	2211	
	4 mai 1900	2030	
	1 juin 1900	2142	
	20 juin 1900	2206	
	31 juill. 1900	2180	
	31 août 1900	2281	
	30 sept. 1900	2280	
Meurt le	25 oct. 1900	1390	

Conclusions.

D'après les expériences ci-dessus, comme d'après d'autres que nous n'exposons pas ici, nous sommes convaincu qu'à l'aide de la transfusion sainguine, pratiquée de n'importe qu'elle manière et aussi abondante qu'elle soit, il n'est pas possible d'arrêter l'évolution fatale de la tuberculose. Ce n'est donc pas un moyen curatif; tout au plus, peut-être, est-ce un moyen palliatif, comme tendrait à le prouver le relèvement du poids des animaux des expériences (A, F, G, H) après la transfusion. D'autre part, le sang d'animaux tuberculosés depuis de longues dates et dont le poids s'est relevé (expériences F, G) ne s'est pas montré plus efficace que le sang des lapins normaux, et cela malgré les quantités considérables (71 gr.) de sang transfusé.

Le sérum, ou plutôt, dans le cas présent, le sang d'animaux qui ont été ou sont encore tuberculeux, ne parait donc pas être antituberculeux; à moins que par des intoxications répétées on ne parvienne, ainsi que le prétend Maragliano, à faire apparaître cette propriété.

En tous cas, ce qui ressort de nos multiples essais, c'est que le sang des animaux normaux et celui d'animaux préalablement rendus tuberculeux n'a, nous le répétons, d'action ni sur le virus, ni sur l'organisme infecté; quoiqu'il fasse probablement disparaître, d'une manière passagère au moins, les altérations sanguines.

Enfin, après plusieurs transfusions, la pléthore est parfois telle, qu'il peut se produire des suffusions sanguines, qu'on constate déjà, sur le vivant, du côté de la muqueuse oculaire.

Ce mémoire était déjà rédigé lorsque nous eûmes connaissance d'une communication faite à la Société de biologie dans la séance du 10 mai dernier par MM. Claude et Zaki, et dont un résumé a paru dans la

Semaine médicale du 14 mai, page 165. Ces auteurs ont étudié le sang dans les diverses formes de la tuberculose expérimentale chez le cobaye. Comme nous chez le lapin ils ont trouvé chez le cobaye une diminution des hématies et du taux de l'hémoglobine. Chez le cobaye cette diminution serait progressive jusqu'à la mort ce qui se comprend puisque chez cet animal l'infection tuberculeuse prend presque à coup sur une marche progressive et fatalement mortelle. Par contre chez le lapin, ainsi que nous l'avons démontré, la diminution progressive des hématies et du taux de l'hémoglobine, qui apparaît habituellement après l'infection, peut s'arrêter après un certain nombre de jours (20 à 30) et être suivie d'une augmentation de ces mêmes éléments, de sorte que bientôt ils atteignent à peu près leur taux normal. Puis, lorsque l'infection tuberculeuse reprend le dessus et devient fatale, une nouvelle diminution rapide et progressive se produit comme chez le cobaye.

D'après ces mêmes auteurs, en même temps que la diminution du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine, il se reproduirait chez le cobaye une augmentation rapide du nombre des leucocytes. Chez le lapin, ainsi que nous l'avons montré plus haut, nous n'avons observé que deux fois une augmentation manifeste du nombre des globules blancs (exp. LI et LIV, 2e infection). Chez l'un de ces lapins (LI) existait probablement un état morbide antérieur à l'infection.

En tous cas, l'hyperleucocytose n'est pas la règle chez le lapin tuberculeux, mais au contraire l'hypoleucocytose, qui peut être parfois très considérable. Comme le lapin résiste mieux et plus longtemps à l'infection tuberculeuse malgré l'hypoleucocytose, il faudrait bien en conclure que l'hyperleucocytose et spécialement l'augmentation des polynucléaires n'est guère utile, si pas nuisible au cobaye dans sa lutte contre l'infection tuberculeuse(1).

Il va de soi — et nous tenons à relever ici le fait — que pour mener à bonne fin les expériences décrites dans ce mémoire, nous avons eu besoin de maint conseil et de mainte aide.

Notre reconnaissance va vers ceux qui nous les ont prodigués si libéralement.

Gand, 1 juin 1902.

---

(1) Pendant la correction des épreuves, nous avons encore pris connaissance du travail de L. APPELBAUM : *Blutuntersuchungen an Phthisikern.* Berliner klin. Wochenschr. n° 1, p. 6, 1902.

Aus dem Institute für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock. (Direktor : Prof. Dr R. Kobert.)

Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung

von

Dr med. HANS GEORG HAUPT
aus Tharandt in Sachsen.

MIT EINER DOPPELTAFEL.

I. Einleitung.

Obwohl schon eine ziemlich grosse Anzahl von Arbeiten auf diesem Gebiete erschienen sind, so sind trotzdem noch eine Reihe von Fragen offen geblieben; besonders in Bezug auf die pathologisch-anatomische Wirkung aufs Blut gehen die Ansichten sehr auseinander.

In der neueren Zeit ist das Bild der klinischen Symptome der Intoxication beim Menschen ein vollständig fixiertes, so dass darin etwas Neues kaum noch gefunden werden wird. In pathologisch anatomischer Beziehung ist namentlich durch Köster Genaueres bekannt geworden, freilich zumeist durch das Tierexperiment. Allerdings stimmen die klinischen Symptome bei Tier und Mensch, so weit man es kontrollieren kann, überein. Es wäre sehr zu wünschen, wenn einmal Sektionsprotokolle von Menschen über Vergiftung mit CS_2 veröffentlicht würden. Bei der grossen Verwendung, welche der Schwefelkohlenstoff in der Technik findet, ist es schon vom gewerbehygienischen Standpunkte aus wünschenswert, dass das Bild der CS_2-Vergiftung abgeschlossen wird.

Der Schwefelkohlenstoff ist im chemisch reinen Zustande eine stark lichtbrechende, wasserhelle Flüssigkeit, von spezifischem, nicht unange-

nehmem Geruch, der allerdings bald bei der Berührung mit der Luft sich ändert, wobei eine leichte Gelbfärbung auftritt. Der Siedepunkt ist bei 46°. In Wasser ist CS_2 sehr schwer löslich, leicht dagegen in Alkohol, Aether, Chloroform und fetten Oelen. Die Dämpfe mit Luft gemengt sind explosibel. Technisch wird der Schwefelkohlenstoff in Kautschukfabriken zum Vulkanisieren verwendet, ausserdem noch vielfach als Lösungsmittel von Fett bei Behandlung von Lumpen, Knochen, Rohwolle und von Sämereien. In geringerem Grade wird er noch in Laboratorien gebraucht und indirekt in Form der Xanthogensäuren, deren Kalium- und Natriumsalze als Konservierungsmittel von Fleisch und speziell von Früchten Verwendung finden. Die Xanthogensäure spaltet sich im Körper in Alkohol und CS_2. Als Narkotikum wird Schwefelkohlenstoff wohl niemals absichtlich verwendet werden der unangenehmen Nebenwirkungen wegen. OVERTON (1) giebt an, dass Kaulquappen und Entomosarken bei einer Konzentration von 1 : 25,000 = 0,0005 gr. Molekel völlig narkotisiert werden, sich aber wieder erholen, wenn die Narkose nur kurze Zeit dauert. Zu den besseren Narkoticis könne CS_2 hingehen nicht gezählt werden, da demselben verschiedene Nebenwirkungen zukämen, die relativ schnell den Tod bewirken könnten. Nähere Angaben darüber fehlen. Er erwähnt noch die Mischbarkeit mit Wasser 1 : 1500 und mit Olivenöl in jedem beliebigen Verhältnis. Da nun ein Narkotikum um so stärker wirkt, je schlechter es in Wasser und je besser es in Oel löslich ist, so gehört also CS_2 zu den starken Narkoticis.

In welcher Weise eine solche Schädigung durch eine Narkose herbeigeführt wird, zeigt eine Arbeit von DA COSTA und KALTEYER (2), welche eine sehr gründliche Uebersicht über die gesamte Litteratur, welche die Einwirkung des Aethers auf das Blut betrifft, bringen. Die Vergleiche ihrer Resultate mit den Resultaten der Schwefelkohlenstoffversuche werden später gezogen werden. Die beiden Autoren haben sehr zahlreiche Versuche angestellt. Von den in ihrem Litteraturverzeichnis angeführten Autoren nenne ich : SNOW, SANSON, MC. QUILLEN, MIKULICZ, GARRET, OLIVER FISH, BUXTON, VON LESHER, BLOODGOOD. Sie selbst fassen ihre auf 50 Blutuntersuchungen am Menschen gestützten Ansichten in einige Sätze zusammen :

1. Bei Narkosen mit Aether tritt häufig Polycythaemie ein.
2. Die Natur der Polycythaemie scheint darin zu bestehen, dass ein

(1) Dr E. OVERTON : *Studien über die Narkose.*

(2) DA COSTA und KALTEYER : Annals of surgery, Sept. 1901.

Teil der wässrigen Elemente des Plasmas aus dem Gefässystem austritt.

3. Die Bluteindickung ist am deutlichsten ausgesprochen am Ende der Anaesthesierung.

4. Die absolute Menge des Hämoglobins nimmt jedoch nicht zu, sondern immer ab und zwar, indem der Gehalt des einzelnen Blutkörperchens an Hämoglobin abnimmt.

Wir müssen unbedingt annehmen, dass die Anaesthesierung der Menschen und der Tiere eine wenn auch meist nur unbedeutende Hämolyse bewirkt.

Eine Erniedrigung des Hämoglobingehaltes unter 50 % wird übereinstimmend mit Hamilton Fish als gefährlich bezeichnet, und es ist dann die Anwendung einer Aethernarkose riskant. Mikulicz spricht sich dahin aus, dass bei einem Gehalt von unter 60 % nicht mehr narkotisiert werden darf. Unsere Autoren lassen zur Not noch Narkose bei 40 % zu.

Bemerkenswert is noch, dass Aether zu den schwächsten Hämolysinen gehört.

Eine Einwirkung auf den menschlichen Organismus wird selten durch direkten Contakt bewirkt werden, da dagegen geeignete Schutzmittel vorhanden sind, sie wird aber durch die der Luft sich beimengenden Dämpfe verursacht werden können, zumal CS_2 durch die Lungen sehr leicht resorbiert wird und so direkt ins Blut gelangt. Rosenblatt und Hertel (1) fanden, dass 1 mgr. CS_2 pro Liter Luft noch unschädlich ist, bei 1,3 traten nach mehreren Stunden Beschwerden auf. Bei 10 mgr. trat schon nach 1 Stunde eine schwere Intoxication ein. Roeseler (2) nimmt den schädlichen Gehalt der Luft bei 2,5—3 mgr. an, 7—10 wirken direkt gefährlich. Kunkel (3) giebt an, dass ein Gehalt von 5 % absolut tötlich sei. Es handelt sich bei allen diesen Intoxicationen fast ausschliesslich um chronisch verlaufende Fälle; eine akute Vergiftung wird selten, eventuell durch Springen eines grösseren Behälters, eintreten können. Ausser einzelnen Fällen, die in klinischen Zeitschriften veröffentlicht wurden, finden sich Angaben über das Krankheitsbild in den meisten Werken über Intoxicationen.

Die akute Vergiftung zeigt ein kurzes Erregungsstadium, dem dann Bewusstlosigkeit, Coma, Zittern, Blässe und Kälte der Haut folgen.

---

(1) Hertel : *Wirkung des CS_2 auf den Organismus.* Würzburg, 1892.

(2) Roeseler : *Die durch Arbeiten mit Schwefelkohlenstoff entstehenden Erkrankungen und die zu ihrer Verhütung geeigneten Massregeln.* Wochenschrift für gerichtl. Medizin III. Folge, Bd. 20, 1900.

(3) Kunkel : Toxicologie, 1901.

Eventuell erfolgt auch Erbrechen. Der Tod tritt relativ selten ein, wenn eine längere Einwirkung vermieden ist. Die Ursache ist eine Lähmung der Centren. KUNKEL(1) erwähnt einen Fall, in welchem nach der innerlichen Aufnahme von 15 gr. CS_2 der Tod eintrat. Einen anderen Fall berichtet PICHLER(2). Ein 38 jähr. Hutmacher trank suicidii causa c. 50 c.c. CS_2. Er spürte ein Zusammenschnüren in der Brust und wurde bewusstlos. In der Klinik wurde ihm der Magen ausgespült. Das Bewusstsein kehrte zurück, es zeigte sich aber Benommenheit, Kopfschmerz, Schwindel, Brechreiz und eine Rötung und Schwellung der Konjunktiven und der Rachenschleimhaut. Die Exspirationsluft roch nach CS_2. Es trat dann eine längere Harnverhaltung und geringe Salivation ein. Besonders bemerkenswert war in den ersten Tagen eine sehr hohe Gesamtstickstoffausscheidung.

Im Urin wurde Acetessigsäure und Aceton nachgewiesen; es trat auch eine alimentäre Glykosurie auf. Die Therapie bestand in Magenspülungen und Abführmitteln. Nach 12 Tagen war der Patient genesen. Ueber 2 chronische Fälle berichtet MENDEL(3). Es handelte sich um 2 Vulkanisierarbeiter, die nach eigener Angabe selten in Contakt mit der Flüssigkeit gekommen, jedoch häufig den Gasen ausgesetzt waren. Sie klagten über eine Schwere in den Beinen, die das Gehen beeinträchtigte und über Kriebeln in den Händen. Die ersten Symptome hatten sie nach 1 resp. 1 1/2 Jahren beobachtet. Objektiv fand sich eine Atrophie der Interossei an den Händen und Füssen sowie der Muskulatur des Daumen- und Kleinfingerballens. Die Muskeln zeigten partielle Entartungsreaktion. Die Sensibilität war nicht gestört. Eigentümlich ist, dass die Veränderungen zugleich an Händen und Füssen bestehen. Es handelt sich deshalb wahrscheinlich nicht um periphere, sondern mehr um poliomyelitische Processe. Ein 3. Arbeiter befindet sich momentan wegen psychischer Störungen in Behandlung. Auch die übrigen Arbeiter sollen nicht ganz gesund sein. Eine ausführliche Beschreibung der Symptome der chronischen Intoxication giebt ROESELER (l. c.). Er kommt in seiner Arbeit über die durch Arbeiten mit CS_2 entstehenden Krankheiten zu folgendem Ergebnis :

Die Erkrankungen entstehen fast ausschliesslich durch das Vulkanisieren in Gummifabriken. In CS_2- und Oelfabriken sind sie ausserordentlich

(1) KUNKEL : Toxicologie, 1901.

(2) PICHLER : *Beitrag zur Kenntnis der akuten CS_2-Vergiftung.* Zeitschrift für Heilkunde, VII, 5 und 6, 1896.

(3) MENDEL : Berliner medicin. Gesellschaft, 15 Mai 1901.

selten. Die akute Vergiftung macht Narkose und tötet durch Lähmung der Centren. Die Einteilung der chronischen CS_2-Erkrankungen in die beiden Stadien der Erregung und der Depression nach DELPECH (1) ist als praktisch anzuerkennen, indem Anfangs mehr die Reiz-, später mehr die Ausfallserscheinungen und Lähmungen in den Vordergrund treten. Die im Gefolge der Erkrankung auftretende Anaesthesie ist zum Teil eine lokale, bedingt durch direkte Wirkung des CS_2 auf die Haut bezw. die sensiblen Nerven, zum Teil als centrale aufzufassen. Bisweilen ist sie der Ausdruck einer peripheren Neuritis. Lähmungen mit Muskelatrophie, Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit bezw. Entartungsreaktion einhergehend entstehen ebenfalls durch periphere Neuritis und sind verhältnismässig selten, fast konstant dagegen ist hochgradige Muskelschwäche. In manchen Fällen entwickelt sich ein an Tabes erinnerndes Krankheitsbild, welches sich jedoch durch die bedeutende Herabsetzung der Muskelkraft, starken Tremor, sowie durch Muskelzuckungen und Krämpfe unterscheidet. Die CS_2-Amblyopie ist charakteristisch durch eine hochgradige Herabsetzung der centralen Sehschärfe, durch centrales Skotom und durch stets vorausgehende allgemeine somatische, sowie nervöse Störungen. Die übrigen Sinnesorgane werden selten betroffen. Die CS_2-Psychosen verlaufen am häufigsten unter dem Bilde akuter Manie und Demenz und zwar mit günstiger Prognose. Zum Zustandekommen der schweren depressiven, im ganzen unter dem Bilde hallucinatorischer Paranoia verlaufenden Formen, welche nach LAUDENHEIMER (2) in 40 % unheilbar sind, ist hereditäre Belastung notwendig. Die CS_2-Neurosen sind nicht als toxische Hysterie aufzufassen; sie können ohne jegliche hysterische oder neurasthenische Veranlagung entstehen. Die sexuellen Funktionen erleiden eine Veränderung im Sinne einer bisweilen zur völligen Impotenz sich steigernden Verminderung des Geschlechtstriebs und der Leistungsfähigkeit. Im Gebiete der vegetativen Organe entwickeln sich chronische Gastritis und Enteritis; akute Nephritis und Blasenstörungen kommen bisweilen vor. Durch Reizung der Schleimhäute kommt es häufig zur chronischen Pharyngitis und Bronchitis. Wesentliche Blutveränderungen sind beim Menschen niemals beobachtet worden, bei Tieren jedoch unzweifelhaft festgestellt. Bei letzteren gelang auch der Nachweis von CS_2 im Blute. Pathologisch-anatomische Befunde sind

(1) DELPECH : *Nouvelles recherches sur l'intoxication spéciale que détermine le sulfure de carbone*. Paris, 1860.

(2) LAUDENHEIMER : *Die Schwefelkohlenstoffvergiftung d. Gummiarbeiter*. Leipzig, 1899.

bisher auch nur bei Tieren aufgenommen worden und zwar fand man nach mehr oder weniger akut verlaufenden Vergiftungen stets das Bild des Erstickungstodes, Ueberfüllung des rechten Ventrikels und der Abdominalgefässe, Emphysem, Ekchymosen und hämorrhagische Infarkte der Lunge. Im Gehirn und Rückenmark wurde Hyperämie, Oedem, kapilläre Blutaustritte und Erweichungsherde, mikroskopisch Degeneration von Ganglienzellen und von Nervenfasern konstatiert, ferner Veränderungen, namentlich Verfettung der inneren Organe, Nieren und Leber. Am meisten geschädigt wird das Blut, welches direkte Zerstörung von Blutkörpern aufweist. Allerdings stehen sich in diesem Punkte die Ansichten der einzelnen Autoren sehr schroff gegenüber. Die Veränderung der Organe wäre dann sekundär durch mangelhafte Ernährung zu erklären, während die Lähmungen wohl auf direkte Einwirkung zurückzuführen sind. Unter Anderen stellt auch ROTH (1) Blutveränderungen in Abrede, jedoch berichtet er, dass eine Art von Phosphornekrose der Kiefer entstehen könne durch eine Entzündung und Eiterung der Alveolen. Der Fall soll in neuester Zeit in einem Vororte von Berlin eingetreten sein. Falls eine Blutzerstörung stattfindet, ist auch eine Pigmentbildung nicht unmöglich, die dann wohl hauptsächlich in Leber und Milz zu suchen ist. Aus den Schilderungen von KOBERT (2), v. JAKSCH, KIONKA (3) und KUNKEL (4) ergiebt sich ungefähr folgendes Gesamtbild : Nach verschieden langer Zeit, die zwischen Wochen und Jahren schwankt, treten Kopfschmerzen auf, die besonders Abends stärker werden, ausserdem leichte Anfälle von Schwindel, Ohrensausen, eventuell sogar Bewusstlosigkeit und Coma. Das Gedächtnis wird schwach und es nimmt die Seh- und Hörschärfe ab. Die Coordination der Bewegungen ist nicht möglich. Die psychische Depression kann in ein völliges Erlöschen aller geistigen Funktionen ausgehen. Es zeigen sich Störungen der Accomodation und des Farbensinns. Die Cornea wird unempfindlich und man findet Veränderungen des Augenhintergrundes in Gestalt einer weissen Verfärbung der lateralen Hälfte der Pupille. In einzelnen Fällen soll eine Pigmentierung der Haut aufgetreten sein. Es tritt also eine allgemeine Abnahme der körperlichen und geistigen Funktionen ein.

Ein Teil des im Körper aufgenommenen Schwefelkohlenstoffs wird durch die Lungen, nach Angabe von KIONKA in kleinen Mengen auch

(1) ROTH : Berl. klin. Wochenschrift, 1901, Nr 20.

(2) KOBERT : Intoxicationen. 1893.

(3) KIONKA : Grundriss der Toxicologie, 1901.

(4) KUNKEL : Toxicologie. 1901.

durch den Harn ausgeschieden. Es war auch bei dem einen meiner Versuchstiere ein deutlicher Geruch der Exspirationsluft nach CS_2 zu bemerken.

Die Therapie hat in erster Linie eine Beseitigung der Ursache ins Auge zu fassen. Die Erkrankten müssen ihre Beschäftigung eine Zeit lang aufgeben und möglichst viel sich an frischer Luft aufhalten. Daneben ist noch der Gasaustausch und Stoffwechsel durch Bewegung und Bäder anzuregen. In den seltenen akuten Fällen haben sich Brechmittel, Drastica, dann auch Aderlass verbunden mit Kochsalzinfusion und Einatmung von Sauerstoff bewährt. Alle einzelnen Erscheinungen sind symptomatisch zu behandeln. REINER erwähnt, dass Augenaffektionen durch Strychnininjektionen geheilt worden sind. Von grosser Bedeutung ist die Prophylaxe, die sehr weit gehen kann. Durchaus geignet dazu sind die Vorschläge von EDEL (1), welche Folgendes verlangen :

Grosse, luftige Arbeitsräume mit guter Ventilation sind die Grundbedingung. Ausserdem ist eine nicht zu lange Arbeitszeit, die durch öftere Pausen mit Aufenthalt an frischer Luft unterbrochen wird, sehr zu empfehlen. Sobald sich Kopfschmerzen, Schwindelanfälle u. s. w. zeigen, ist die Arbeit sofort einzustellen und für einige Zeit zu unterbrechen.

Ein Eintauchen der unbedeckten Hände ist streng zu verbieten.

Da diesen Vorschriften jetzt grösstenteils nachgekommen wird, ist die Zahl der Vergiftungen in neuerer Zeit sehr gering geworden.

Die Prognose ist bei geeigneter Therapie fast immer eine günstige.

Ueber die Wirkung des Schwefelkohlenstoffs auf das Blut im Organismus sind bisher sehr verschiedene Ansichten geäussert worden. Die eine Ansicht geht dahin aus, dass das Blut durch CS_2 nicht verändert wird (KROMER (2)), die andere Ansicht ist, dass eine Veränderung resp. Zerstörung der Blutkörperchen stattfindet (WESTBERG (3)). Dabei soll unter Umständen eine Bildung von schwarzem Pigment eintreten (SCHWALBE (4)). Versuche mit dem Körper frisch entnommenen Blute haben verschiedene Resultate ergeben. Einerseits wird behauptet, dass Hämoglobin sich unter der Einwirkung des CS_2 in Methämoglobin umwandelt, andererseits wird

(1) MAX EDEL : Aerztl. Sachverständigen-Zeitung, Nr 19/20, 1900.

(2) KROMER : *Ueber die Veränderung des Blutfarbstoffs durch CS_2*. Virchow's Archiv, Bd. 145, 1896.

(3) WESTBERG : *Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung*. Dissertation Dorpat, 1891.

(4) SCHWALBE : *Die experimentelle Melanämie und Melanose durch CS_2 und Kohlenoxysulfid*. Virchow's Archiv CV3, 1886, p. 486.

diese Behauptung von anderen Autoren ebenso nachdrücklich zurückgewiesen und behauptet, dass der Blutfarbstoff unverändert bleibt. Eine Zusammenstellung der bisher geäusserten Ansichten findet sich bei WESTBERG und bei KÖSTER(1). Versuche mit Blut sind ausser diesen noch von HERMANN(2), TAMASSIA(3), KIENER, ENGEL(4), SCHWALBE, KROMER und anderen gemacht worden.

HERMANN fand, dass Blut mit CS_2 geschüttelt lackfarben wurde und unter Umständen, wenn es leicht krystallisierbar war, deutlich sogenannte Hämoglobinkrystalle zeigte. In der feuchten Kammer beobachtete er die Einwirkung auf die Blutkörper und fand, dass die roten Blutkörper allmählig zu Schatten wurden. Dasselbe Resultat fand TAMASSIA, der noch beobachtete, dass die Blutkörper ihre Form veränderten, sternförmig wurden und sich schliesslich in Fragmente auflösten, oder wenigstens bei kürzerer Einwirkung ein punktiertes Aussehen zeigten. HEINZ fand, dass diese Punkte, die er bei Gelegenheit anderer Blutzerstörungen bemerkte, sich bei Eosin-Methylenblaufärbung blau färbten, also nicht hämoglobinhaltig waren. Er erklärt dies für partielle Nekrosen. Man kann also wohl auch dasselbe für die CS_2-Vergiftung behaupten. KIENER und ENGEL fanden im lebenden Organismus amöboide Bewegungen der Erythrocyten, die allmählig kleiner und blasser wurden, teilweise wie gequollen aussahen und sich schliesslich im Plasma auflösten. WESTBERG hatte dasselbe Resultat. In der feuchten Kammer konnten die Blutkörper nicht mehr Geldrollen bilden; dann veränderten sie ihre Form, wurden zackig, unregelmässig, es trat Bildung von « Poikilocyten » ein. Zuletzt waren noch körnige Fragmente und Schatten übrig. SCHWALBE beobachtete eine Abnahme der Leukocyten bei den chronischen Intoxicationen. Bei Menschen mit chronischer Vergiftung fanden keine Formveränderung KÖSTER, HIRT(5), EULENBURG(6), BRUCE(7), PICHLER(8), LAUDENHEIMER. KROMER stellt sogar

(1) KÖSTER : *Experimenteller und pathologisch-anatomischer Beitrag zur Lehre von der chron. CS_2-Vergiftung.* Neurolog. Centr.-Bl., 1898, Nr 11, und Arch. f. Psych., 1900, p. 872.

(2) HERMANN : *Ueber die Wirkungsweise einer Gruppe von Giften.* Arch. f. Anat. und Physiol., 1866.

(3) TAMASSIA : *Del intossicazione acutissima per sulfuro di carbonio.* 1881.

(4) KIENER und ENGEL : *Sur les altérations d'ordre hématique produites par l'action du sulfure de carbone sur l'économie.* Comptes rendus, t. CIII, 6, p. 394, 1887.

(5) HIRT : *Ueber CS_2-Vergiftung.* Ziemssens Handbuch, Bd. I, 1875.

(6) EULENBURG : *Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen.* Braunschweig, 1865.

(7) BRUCE : Edinb. med. Journ., May 1884.

(8) PICHLER : *Beitrag zur Kenntnis der akuten CS_2-Vergiftung.*. Arbeiten an der med. Klinik von Prof. v. JAKSCH. Fischer's med. Behhdlg., 1897.

die Behauptung auf, dass CS_2 überhaupt kein Blutgift sei. Bei der Zerstörung der roten Blutkörper soll sich nun unter Umständen auch ein Pigment bilden, welches teils in den Gefässen, teils in einzelnen Organen gefunden wurde. KIENER und ENGEL fanden ein eisenhaltiges, stark lichtbrechendes, gelbes Pigment, welches, mit Schwefelammon behandelt, schwarz wurde und sich besonders in der Milz, der Vena linealis, Vena portae, den Leberkapillaren, selten in den Leberzellen selbst und dem Knochenmarke, niemals aber in der Niere fand. Dieses Pigment fanden sie bei allen Intoxicationen in grosser Menge vor. SCHWALBE fand ein Pigment, welches er mit dem Malariapigment auf eine Stufe stellt. Dieses, von schwarzem, körnigem Aussehen, war seiner Ansicht nach durch zerfallene rote Blutkörper entstanden. Teilweise war das Pigment auch von roter oder brauner Farbe. Er fand es in allen Organen, besonders aber in der Milz. Ausserdem waren auch die roten und die weissen Blutkörper mit Pigment beladen. Auf diese Behauptung beruft er sich in einer ganz neuen Arbeit : Beiträge zur Malariafrage, die 1900 erschienen ist. Er hält also seine Ansicht jetzt noch aufrecht. Andrerseits fand KÖSTER bei seinen Versuchstieren niemals eine Pigmentbildung vor.

Eine andere Frage ist die Einwirkung des CS_2 auf das Oxyhämoglobin selbst. Dieses soll sich in Methämoglobin umwandeln. Zu diesem Zwecke wurde das Blut von Tieren, die mit CS_2 vergiftet waren, untersucht und frisches Blut, resp. Lösungen oder Mischungen davon mit CS_2 versehen und mit Luft geschüttelt. Der hauptsächlichste Vertreter dieser Ansicht ist WESTBERG, der angiebt, dass mässig verdünnte Blutlösungen, die mit CS_2 versetzt sind, bereits nach 36—48 Stunden eine dunklere Farbe annehmen, die beim Schütteln mit Luft nicht verschwindet. Der Process wird durch gelinde Wärme sehr begünstigt. Er fand spektroskopisch einen Absorptionsstreifen im Rot. WESTBERG meint nun, dass dieser Streifen nicht von Hämatin, sondern von Methämoglobin herrührt, und sucht dies spektroskopisch zu beweisen. Ausserdem soll das Hämoglobin des Blutes der mit CS_2 vergifteten Tiere nach längerem Stehen in Methämoglobin sich umwandeln.

Dieselbe Ansicht hat PREYER(1), der Blut mit CS_2 bei 11° 5—6 Tage stehen liess und dann ebenfalls Methämoglobinbildung sah. Verschiedene Resultate hatte KROMER mit defibriniertem Rinder- und Rattenblut. Fast ausschliesslich fand er Oxyhämoglobin und selten einmal Methämoglobin. Es sind also im Ganzen sehr verschiedene Ansichten ausgesprochen

(1) PREYER : *Die Blutkrystalle*, 1871.

worden, in welcher Weise CS_2 wirkt und es ist noch jetzt eine von vereinzelten Autoren umstrittene Frage, ob CS_2 überhaupt ein Blutgift ist.

II. Blutversuche.

Um diese Frage : Ist der Schwefelkohlenstoff ein Blutgift oder nicht? zu lösen, wurden folgende Versuche gemacht. Es wurden

1) Blutkochsalzmischungen

2) Blutlösungen

von mässiger Konzentration in wechselndem Verhältnis mit CS_2 gemischt und auf Lösung der Blutkörper und Aenderung des Spektrums hin beobachtet. Da nun WESTBERG behauptet, dass durch Wärme die Bildung von Methämoglobin begünstigt würde, wurden fast alle Versuche in einer Wärmekammer von c. 38° Celsius wiederholt. Selbstverständlich wurde jedesmal ein Glas ohne CS_2 zur Controlle aufgestellt.

Die Art der Untersuchung wird aus einem Beispiele am besten hervorgehen.

1. VERSUCHE MIT BLUTKOCHSALZMISCHUNGEN.

Versuch I.

Es wurden von einer 1 % Mischung von defibriniertem *Kaninchenblut* mit physiologischer Kochsalzlösung Dosen von je 20 c.c. in Reagensgläsern aufgestellt, dann mit 1, 2, 3—6 Tropfen CS_2 versehen und energisch umgeschüttelt. Die Verdunstung wurde durch darauf gegossenes Oel verhindert. Darauf blieben sie in Zimmertemperatur 24 Stunden stehen. Es zeigte sich nun, dass von einem Zusatz von 3 Tropfen CS_2 : 20 c.c. = 0,15 : 20,0 = 15 : 2000 = 7,5 : 1000 an aufwärts die Flüssigkeit lackfarben geworden war und einen gelblich weissen Bodensatz zeigte, der sich mikroskopisch als ein Gemenge von entfärbten « Schattenhaften » Erythrocyten, die aber keinen Zerfall der Stromata zeigten, und feinsten CS_2-Tropfen erwies. In dem Controllglas hatten sich die Blutkörperchen etwas abgesetzt; die darüber stehende Flüssigkeit war fast farblos. Die Flüssigkeit zeigte in allen Gläsern deutlich die beiden Oxyhämoglobinstreifen. Nach weiteren 24 Stunden hatte sich das Resultat nicht geändert.

Ergebnis : Der Schwefelkohlenstoff hat das Hämoglobin aus den roten Blutkörperchen ausgezogen, hat also hämolytisch gewirkt.

Versuch II.

Kaninchenblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 1 % Blutkochsalzmischung wurden mit 1—6 Tropfen CS_2 geschüttelt und dann in den Wärmeschrank gestellt. Nach 24 Stunden war die Flüssigkeit in den mit CS_2 versehenen Gläsern lackfarben, jedoch war bei 5 und 6 Tropfen eine etwas hellere Färbung eingetreten, als in den übrigen. Ein Niederschlag von gelbgraubrauner Farbe erwies sich mikroskopisch als aus « Schatten », CS_2-Tropfen und Fibrin bestehend. Dieses Fibrin hatte sich also nachträglich gebildet.

Resultat : Der Schwefelkohlenstoff hat hämolytisch gewirkt in einer Verdünnung von 1 Tr. : 20 c.c. = 2,5 : 1000. In der Wärme scheint also die Wirkung intensiver zu sein.

Versuch III.

Taubenblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 1 % Blutkochsalzmischung wurden mit 2, 4, 6 . . . 12 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Zimmertemperatur aufgestellt.

Schon bei 2 Tropfen war die Hälfte der Flüssigkeit lackfarben und leicht hellrotbraun, von 4 Tr. an war es die Gesamtmenge. Bei 10 und 12 Tropfen war eine geringe Entfärbung eingetreten und ein leicht brauner Ton. Der Bodensatz zeigte Schatten und CS_2-Tropfen. Spektroskopisch zeigte er die beiden Oxyhämoglobinstreifen.

Resultat : Der Schwefelkohlenstoff hat hämolytisch gewirkt in einer Verdünnung von etwa 3 Tr. : 20 c.c. = 7,5 : 1000.

Versuch IV.

Kaninchenblut, defibriniert.

Je 30 c.c. einer 5 % Blutkochsalzmischung wurden mit 5, 10, 20 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Zimmertemperatur aufgestellt.

Die Flüssigkeit war in allen Gläsern lackfarben geworden und es hatte sich dabei ein Bodensatz gebildet, der aus Schatten und CS_2-Tropfen bestand. Spektroskopisch zeigten sich die beiden Oxyhämoglobinstreifen.

Resultat : Der Schwefelkohlenstoff hat hämolytisch gewirkt in einer Verdünnung von 5 Tr. : 30 c.c. 5 % = 1,66 : 1000.

Versuch V.

Katzenblut, defibriniert.

Je 30 c.c. einer 5 % Blutkochsalzmischung wurden mit 1, 2, 3, 4, 5 Tropfen auf 24 Stunden in der Kälte aufgestellt.

Man fand das Kontrollglas und die mit 1 u. 2 Tropfen versetzten völlig unverändert; bei 3 Tropfen war das obere Viertel der Flüssigkeit etwas geklärt und leicht rötlich gefärbt. Von 4 Tropfen an war die Gesamtflüssigkeit lackfarben. Dementsprechend waren im Bodensatz bei 1 und 2 nur sehr spärliche Schatten, deren Menge bei 3 und 4 deutlich zunahm. An einzelnen Stellen erschienen die Stromata ohne scharfen Rand. Spektroskopisch finden sich die beiden Oxyhämoglobinstreifen.

Resultat : Der Schwefelkohlenstoff hat hämolytisch gewirkt in einer Verdünnung von 3 Tr. : 30 c.c. = 1,0 : 1000.

Versuch VI.

Katzenblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 1 1/2 % Blutkochsalzmischung wurden mit 1, 2 . . . 7 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Zimmertemperatur aufgestellt.

Die Mischung war völlig lackfarben von 5 Tropfen an. Im Bodensatz fanden sich

Schatten und CS_2-Tröpfchen. Das Kontrollglas war unverändert. Spektroskopisch zeigten sich die beiden Oxyhämoglobinstreifen.

Resultat : Der Schwefelkohlenstoff hat hämolytisch gewirkt in einer Verdünnung von 8 : 1000.

Versuch VII.

Kaninchenblut, defibriniert.

Das Blut stammte von einem Kaninchen, welchem im Verlaufe von 20 Tagen zusammen 6 1/2 c.c. CS_2 in Dosen von 0,2—0,8 injiciert worden waren (1). Das Blut zeigte selbst nach längerem Stehen keine Veränderung.

Je 20 c.c. einer 2 % Blutkochsalzmischung wurden mit 5, 10, 20 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Wärme gestellt.

In allen Gläsern war die Flüssigkeit lackfarben geworden. Im Bodensatz finden sich Schatten und CS_2-Tropfen. Die Stromata waren gut erhalten. Spektroskopisch fanden sich die beiden Oxyhämoglobinstreifen. Das Kontrollglas war unverändert.

Resultat : Der Schwefelkohlenstoff hat hämolytisch gewirkt in einer Verdünnung von 6,3 : 1000.

Resultat aller Versuche mit Blutkochsalzmischungen.

Der Schwefelkohlenstoff gehört zu den Hämolysinen. Er löst auf in einer Verdünnung, die zwischen 0,5 : 1000 und 8,0 : 1000 liegt, d. h. bei 1 : 2000 — 1 : 125. Um die Intensität dieser Wirkung mit der anderer Gifte vergleichen zu können, füge ich die folgende Tabelle der wichtigsten Hämolysine bei.

Arachnolysin	1 : 200,000
Digitonin :	1 : 80,000
Einige andere Saponinsubstanzen	1 : 75,000 bis
	1 : 8000
Jodcyan	1 : 2500
Die Natronsalze verschiedener Gallensäuren	1 : 700 bis
	1 : 50
Chloralhydrat	1 : 20
Aether	1 : 13.

Der Schwefelkohlenstoff würde also etwa zwischen die Saponinsubstanzen und die Gallensäurensalze einzureihen sein.

2. VERSUCHE MIT BLUTLÖSUNGEN.

Zu diesen Versuchen wurden Blutlösungen in destilliertem Wasser verwendet und analog den vorhergehenden Versuchen mit CS_2 versetzt.

---

(1) Vgl. Versuch XXXXIII.

Versuch VIII.

Kaninchenblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 1 % Lösung wurden mit 1, 2 . . . — 6 Tr. CS_2 versetzt und auf 24 Stunden in Kälte aufgestellt.

Resultat : Weder äusserlich noch spektroskopisch war eine Veränderung nachweisbar.

Versuch IX.

Rinderblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 1 % Lösung wurden mit 1, 2 . . . 6 Tr. CS_2 auf 48 Stunden in Wärme aufgestellt.

Resultat : Es ist keinerlei Veränderung nachweisbar.

Versuch X.

Kalbsblut, defibriniert.

Je 10 c.c. einer 1 % Lösung wurden mit 2, 4, 6 . . . — 12 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Kälte gestellt.

Resultat : Es ist keine Veränderung nachweisbar.

Versuch XI.

Taubenblut, defibriniert.

Je 10 c.c. einer 1 % Lösung wurden mit 2, 4, 6 . . . — 12 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Wärme gestellt.

Resultat : Es ist keine Veränderung nachweisbar.

Versuch XII.

Schweineblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 10 % Lösung werden mit 2, 4 . . . — 10 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Kälte gestellt.

Resultat : Es ist keine Veränderung nachweisbar.

Versuch XIII.

Schweineblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 10 % Lösung wurden mit 2, 4 . . . — 10 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Wärme gestellt.

Resultat : Es ist keine Veränderung nachweisbar.

Resultat aller Versuche mit Blutlösungen.

Das Hämoglobin in wässriger Lösung wird durch CS_2 in keiner Weise beeinflusst. Der Schwefelkohlenstoff gehört also nicht zu den Methämoglobinbildnern.

3. Versuche mit Methämoglobinlösungen.

Nachdem die vorhergehenden Versuche ergeben hatten, dass Oxyhämoglobin nicht verändert wird, wurden bei den nächsten Versuchen

Methämoglobinlösungen mit CS_2 versetzt. Die Umwandlung geschah in folgender Weise : Der filtrierten Blutlösung wurde eine frisch hergestellte Lösung von rotem Blutlaugensalz tropfenweise zugesetzt, bis spektroskopisch beide Oxyhämoglobinstreifen verschwanden und nur der Methämoglobinstreifen sichtbar war. Es wurden von einer 1 ‰ $K_3Fe(CN)_6$-Lösung etwa 0,5—1 c.c. für je 10 c.c. der 1—10 % Blutlösung verwendet.

Versuch XIV.

Taubenblut, defibriniert.

Je 10 c.c. einer 1 % Methämoglobinlösung wurden mit 2, 4, 6 . . . — 12 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Wärme gestellt.

Die Färbung ist mit steigender Dosis ins rote übergegangen. Es hat sich dabei ein Niederschlag von bräunlicher Farbe gebildet. Spektroskopisch sieht man ein Abblassen des Methaemoglobinstreifens und ein entsprechendes Auftreten der Oxyhämoglobinstreifen.

Ich will damit nicht sagen, dass das MetHb direkt in OxyHb übergegangen wäre. Es kann vielmehr, wie dies gewöhnlich der Fall ist, sich erst Hb gebildet haben, und dieses wurde beim Schütteln in OxyHb umgewandelt.

Resultat : Der CS_2 hat das MetHb in der Weise verändert, dass sich unter Bildung eines Niederschlags das MetHb in OxyHb umzuwandeln scheint. Bekanntlich macht auch Chloroform einen derartigen Niederschlag.

Versuch XV.

Taubenblut, defibriniert.

10 c.c. einer 50 % MetHb-lösung wurden mit 1 c.c. CS_2 auf 24 Stunden in Kälte gestellt.

Die Flüssigkeit ist hell rotbraun und lässt im Spektrum keinen Streifen erkennen.

Am Boden liegt ein dunkelrotbrauner Niederschlag, der in Wasser nicht löslich ist. Nach dem Schütteln lässt die nun trübe Flüssigkeit einen schwachen Streifen im Grün erkennen.

Ein positives Resultat geht aus diesem Versuche nicht hervor.

Versuch XVI.

Schweineblut, defibriniert, unverdünnt, wurde mit soviel Blutlaugensalzlösung versetzt, bis MetHb sich gebildet hatte. Von dieser Lösung wurden je 20 c.c. mit je 3 Tr. CS_2 auf 24 Stunden 1. in Wärme, 2. in Kälte gestellt.

In beiden Gläsern hat sich die Flüssigkeit rotbraun gefärbt, und es hat sich ein dicker brauner Bodensatz gebildet, der in den tiefsten Schichten ins Gelbe übergeht und dort aus CS_2-Tropfen besteht. Spektroskopisch zeigt die Flüssigkeit den MetHb-streifen und die beiden Oxystreifen. Der Bodensatz ist in Wasser unlöslich, in Schwefelammon löslich. Spektroskopisch zeigen sich dann nur die beiden Oxystreifen.

Resultat : Es hat die Umwandlung des MetHb in OxyHb begonnen unter Bildung eines Niederschlags, der aus einer Hb-Modifikation besteht und in Schwefelammon gelöst zu Hb wird.

Versuch XVII.

Schweineblut, defibriniert.

20 c.c. einer 10 % MetHb-Lösung wurden mit 1 c.c. CS_2 auf 24 Stunden in Kälte gestellt.

Es findet sich ein geringer rotbrauner Niederschlag und eine rötlichbraune Flüssigkeit. Das Filtrat ist braunrot und leicht getrübt. Spektroskopisch ist kein MetHb-streifen zu erkennen, jedoch eine leichte Andeutung der beiden Oxystreifen.

Resultat : Das MetHb ist umgewandelt und scheint in OxyHb übergehen zu wollen.

Versuch XVIII.

Schweineblut, defibriniert.

20 c.c. einer 10 % Methämoglobinlösung wurden mit 1 c.c. CS_2 auf 24 Stunden in die Wärme gestellt. Es ist eine bräunliche Färbung eingetreten, die in auffalendem Lichte leicht grau aussieht; der Niederschlag ist braun, körnig. Das Filtrat ist rotbraun und klar. Man sieht darin sowohl den Methämoglobinstreifen, wie die beiden Oxystreifen, jedoch im Vergleich zum Kontrollglas den Metstreifen wesentlich abgeschwächt.

Resultat : Das MetHb zeigt eine beginnende Umwandlung in das OxyHb.

Versuch XIX.

Schweineblut, defibriniert.

Je 15 c.c. einer 15 % MetHb-lösung wurden mit 5, 10, 20 Tropfen CS_2 energisch geschüttelt.

Bereits nach einer Minute Schütteln zeigt sich eine etwas rötliche Färbung in dem Glase mit 20 Tropfen CS_2. Spektroskopisch ist keine Veränderung eingetreten. Die Gläser werden dann auf 24 Stunden in Wärme gestellt und öfter geschüttelt. Die Färbung geht allmählig in Rotbraun über. Spektroskopisch ist der MetHb-streifen abgeblasst und im Glase mit 20 Tropfen kaum noch angedeutet. In den Gläsern mit 10 und 20 Tropfen CS_2 ist ein leichter Schatten im Gelb-Grün zu sehen.

Resultat : Das MetHb beginnt sich in Oxyhämoglobin umzuwandeln.

Versuch XX.

Schweineblut, defibriniert.

Je 15 c.c. einer 2 % MetHb-lösung wurden mit 0, 5, 10, 20 Tropfen CS_2 auf 24 Stunden in Kälte gestellt.

Es ergiebt sich mit steigender CS_2-Dosis eine aufsteigende rotbraune bis rote Färbung der Flüssigkeit neben einem rotbraunen Niederschlag. Spektroskopisch sind in dicker Schicht beide Oxystreifen deutlich sichtbar. Der MetHb-streifen ist verschwunden.

Resultat : Das MetHb hat sich in O_2Hb umgewandelt.

Versuch XIX und XX wurden mit ganz frischem Blute eines anderen Schweines wiederholt und gaben dasselbe Resultat. Bei der Wiederholung von XX sind die beiden OxyHb-streifen auch in dünner Schicht deutlich sichtbar.

Versuch XXI.

Hühnerblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 2 % MetHb-lösung wurden mit 0, 10, 20 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in die Wärme gestellt.

Es ergiebt sich ein gelblich bis rotbrauner Niederschlag und eine braunrote trübe Flüssigkeit, die keinerlei Spektrum erkennen lässt.

Resultat : Schwund des Absorptionsstreifens.

Versuch XXII.

Rinderblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 2 % MetHb-lösung wurden mit 0, 10, 20 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in die Kälte gestellt. Die Flüssigkeit ist klar und rotbraun. Der Niederschlag ist ebenfalls rotbraun. Der MetHb-streifen ist völlig verschwunden; in dicker Schicht sind die beiden Oxystreifen angedeutet.

Resultat : Die Umwandlung des MetHb in O_2Hb hat angefangen.

Versuch XXIII.

Kalbsblut.

In 2000 c.c. einer 5 % MetHb-lösung wurde CS_2 dampfförmig 5 mal nach einander eingeleitet, und zwar in folgender Weise :

Die Lösung befand sich in einem hohen Standcylinder. Daneben wurden auf einem Wasserbade 200 c.c. CS_2 zur Verdampfung gebracht und vermittelst eines Glasrohres, welches bis fast auf den Boden des Cylinders reichte, eingeleitet. Die entwickelten Gasblasen stiegen in der Lösung auf, kondensierten sich an der Oberfläche und sanken dann zu Boden. Der Bodensatz wurde jedesmal abfiltriert. Er bestand aus flüssigem CS_2, einem gelblichen Schaum, der aus feinsten CS_2-Tropfen bestand, und einem rotbraunen Niederschlag, der gesondert aufgesammelt wurde. Flüssigkeit und Niederschlag wurden jedesmal spektroskopisch untersucht. Es ergab sich nun ein allmähliges Schwinden des MetHb-streifens und ein deutlich entsprechendes Auftreten der beiden Oxystreifen. Nach dem letzten Einleiten ist selbst in dicker Schicht im Rot kein Streifen mehr sichtbar. Der Niederschlag, der ziemlich reichlich erhalten wurde, ist in Schwefelammon löslich und zeigt nach dem Schütteln die beiden O_2Hb-streifen.

Resultat : Das MetHb ist in O_2Hb umgewandelt worden. Als ein Zwischenprodukt tritt eine, in Wasser unlösliche, in Schwefelammon lösliche, amorphe Masse auf.

Versuch XXIV.

Kalbsblut.

100 c.c. einer 5 % MetHb-lösung werden mit 20 c.c. CS_2, 10 Minuten lang intensiv in einem Kolben geschüttelt und filtriert. Das Filtrat ist dunkelkirschrot und zeigt nur die beiden Oxy-streifen, die nach längerem Durchleiten von Luft völlig deutlich werden. Bei dem Zusatze von rotem Blutlaugensalz verschwinden sie und es tritt der MetHb-streifen auf.

Resultat : Das MetHb ist in O_2Hb umgewandelt worden. Die dabei erhaltene Hämoglobinlösung kann durch Ferridcyankalium wieder in MetHb umgewandelt werden.

Versuch XXV.

Kaninchenblut.

100 c.c. einer 5 % MetHb-lösung werden mit 25 c.c. CS_2 10 Minuten lang geschüttelt und filtriert. Der MetHb-streifen ist verschwunden und die beiden Oxy-streifen sind erkennbar. Beim Schütteln mit Luft werden sie völlig deutlich.

Resultat : Das MetHb ist in O_2Hb umgewandelt.

Der Niederschlag, der bei Versuch XXIV und XXV gewonnen wurde, ist von dunkelrotbrauner Farbe. Mikroskopisch ist keinerlei Struktur zu erkennen. In Wasser ist er unlöslich. Mit Wasser geschüttelt, giebt er eine braunrote trübe Flüssigkeit, die spektroskopisch nichts deutliches erkennen lässt. Auf Zusatz einer geringen Menge von Schwefelammon hellt sich die Trübung völlig auf, der Niederschlag wird also gelöst und es zeigen sich die beiden O_2Hb-streifen. Er ist also hämoglobinhaltig oder wird es dabei.

Resultat aller Versuche mit MetHb-Lösungen.

CS_2 in jeder Form wandelt MetHämoglobin in Oxyhämoglobin um unter gleichzeitiger Bildung eines Niederschlags, dessen Zusammensetzung unbekannt ist.

Es scheint, dass durch CS_2 aus der MetHb-lösung durch irgend einen Eiweisskörper ein Teil des MetHb zu Boden gerissen wird, der sich dann durch Zusatz von Schwefelammon wieder löst. Es kann sich aber auch wie beim Chloroform um eine wasserunlösliche Hämoglobinverbindung oder-Modifikation handeln, deren Zusammensetzung nicht bekannt ist.

4. Versuche an unverdünntem Blute.

Versuch XXVI.

2 c.c. *Hühnerblut* wurden mit 20 c.c. CS_2 geschüttelt, bis eine gleichmässig rote Masse entstand. Nach 1, 3 und 36 Stunden wurden nun Deckglaspräparate angefertigt, die in Alkoholäther gehärtet und mit Triacid gefärbt wurden. Von dem ursprünglichen Blute war vorher ein Präparat zur Kontrolle angefertigt.

1. *Das normale Blutpräparate* enthält schön orange gefärbte Erythrocyten mit gut gefärbten Kernen, deren Struktur deutlich zu erkennen ist.

2. *Nach 1 Stunde* sind die roten Blutkörper ungefärbt, Schatten, und um sie herum befindet sich ein Hof von leuchtend oranger Farbe. Das Hæmoglobin ist also ausgezogen worden. An einzelnen roten Blutkörpern ist ein leicht bläulicher Ton aufgetreten.

3. *Nach 3 Stunden* ist das Bild etwas ausgeprägter geworden.

4. *Nach 36 Stunden* liegen um die Gruppen von Schatten, die eine hellblaue Färbung angenommen haben, dicke Höfe von leuchtend oranger Farbe. Die Leucocyten sind fast ausnahmslos nicht gefärbt und zeigen sich als farblose Körper besonders deutlich auf dem gelben Untergrunde. Die Konturen der Erythrocyten sind scharf erhalten, bis auf vereinzelte an denen ein beginnender Zerfall vorzuliegen scheint. Siehe Figur 3.

Die ihres Farbstoffes beraubten Erythrocyten haben die Fähigkeit erlangt sich blau zu tingieren. Dies beruht auf der durch CS_2 verursachten Nekrotisierung.

Nach den Angaben von EHRLICH, HEINZ und anderen kann man in scheinbar normalen Blutkörpern nach Vergiftung mit gewissen Blutgiften durch Färbung nekrotische Stellen nachweisen. Man findet in den orangegefärbten Triacidpräparaten entweder Stellen, die farblos sind, die also hohl sein können oder nur nicht färbbar sind, oder auch Stellen, welche sich blau färben. In den vorliegenden Präparaten konnte eine partielle Färbung nirgends gefunden werden.

Versuch XXVII.

Katzenblut definibriert.

10 c.c. werden mit 20 c.c. CS_2 geschüttelt und minutenweise Ausstrichpräparate gemacht, im Ganzen 30 Präparate. Diese werden fixiert und gefärbt.

Schon nach 1 Minute ist das Hämoglobin ausserhalb der Blutkörper gefärbt aufzufinden. Nach etwa 5 Minuten ist eine völlige Schattenbildung vorhanden, und es beginnt von diesem Punkte an die Blaufärbung.

Resultat : CS_2 in direktem Kontakt mit frischem Blut zieht aus den roten Blutkörpern das Hämoglobin aus, so dass dieselben zu Schatten werden. Die Wirkung ist eine augenblickliche. Bei längerer Einwirkung scheint eine Zerstörung der roten und weissen Blutkörper einzutreten, die sich darin äussert, dass die Erythrocyten ihre scharfen Konturen verlieren und ein angenagtes Aussehen erlangen, die Leucocyten aber ihre Tinctionsfähigkeit verlieren. Das extrahierte Hämoglobin scheint keine weitere Umwandlung durchzumachen, da keinerlei Pigmentbildung beobachtet wurde.

Versuch XXVIII.

Von den später angeführten Versuchsfröschen Nr. 29, 30, 31, 32, 34, 35 wurde jedesmal die *Leber* in einer Schale mit Wasser verrieben und dann filtriert. Das Filtrat ist hellgelbbraun und lässt in dem sonst deutlichen Spektrum keinen Streifen erkennen. Zwei normale Froschlebern werden ebenso behandelt und zeigen dann bei einer dunkelrosaroten Farbe des Filtrates die beiden Oxy-streifen. *Das Leberblut war also in irgend einer Weise durch CS_2 so beeinflusst, dass der Nachweis von Oxyhämoglobin im Auszug der Leber nicht gelang.*

Resultate der Btutversuche I—XXVIII.

1) In Wasser gelöster Blutfarbstoff bleibt bei Einwirkung von Schwefelkohlenstoff in flüssiger oder gasförmiger Form unverändert.

Die Angabe WESTBERGS, das CS_2 methämoglobinbildend wirke, wird darnach sehr unwahrscheinlich.

2) Mit physiologischer NaCl-Lösung verdünntes Blut, also sogenannte Blutkochsalzmischung, wird durch eine gewisse Menge CS_2 zersetzt, und zwar lösen sich die roten Blutkörper auf. CS_2 gehört also zu den

Hämolysinen. In der vorn angegebenen Tabelle steht CS_2 zwischen den Saponinsubstanzen und den gallensauren Salzen. Die unteren Grenzen liegen bei Blutverdünnungen unter 5 % für 100 c.c. bei etwa 10 Tropfen, doch ist dies bei dem Blute verschiedener Tierarten verschieden. Ein typischer Unterschied zwischen Säugetierblut und Vogelblut liess sich nicht feststellen. Anderseits zeigten auch verschiedene Exemplare derselben Tiergattung ein sehr variierendes Blutverhalten.

3) Methämoglobinlösungen beliebiger Konzentration werden durch CS_2 in doppelter Weise beeinflusst :

Es entsteht eine Farbenänderung und ein Niederschlag. Bei ersterer wird das Met-Hämoglobin in Oxyhämoglobin umgewandelt. Der erwähnte Niederschlag ist in Schwefelammon löslich und zeigt dann die beiden Oxystreifen.

4) Reines, unverdünntes, defibriniertes Blut wird von CS_2 alteriert. Die Blutkörperchen verlieren bereits nach spätestens 1 Minute ihr Hämoglobin. Dieses geht ausserhalb der Blutkörperchen und löst sich im Serum. Die Blutkörperchen werden dabei Schatten. Nach einer Einwirkung von 36 Stunden scheint an einzelnen Stellen auch noch ein Zerfall der Stromata zu beginnen, doch ist derselbe selbst nach 72 Stunden noch nicht deutlich ausgesprochen.

5) Das Filtrat der mit Wasser verriebenen normalen Winterfroschlebern ist hellrot und zeigt die beiden Oxystreifen. Nach subkutaner Injektion von CS_2 vor dem Schlachten liefert das Tier eine Leber, welche sich anders verhält. Ihr Filtrat ist hellbraun, ähnlich gefärbt wie eine dünne Methämoglobinlösung, und lässt keinen Streifen erkennen. Westberg würde also vielleicht bis zu einem gewissen Grade doch Recht haben, wenn er davon redet, das CS_2 die Methämoglobinbildung begünstigt. Diese Bildung ist aber doch wohl eine indirekte : Das Gift löst viele Blutkörperchen auf; das freigewordene Hämoglobin wird im lebenden Organismus von der Leber abgefangen und allmählig zu Gallenfarbstoff verarbeitet. Die Vorstufe dazu ist das Methämoglobin. Eine von diesen Vorstufen treffen wir eben hier in der Leber der vergifteten Tiere an.

6) Eine Bildung von Pigment, besonders eine Melaninbildung konnte nirgends gefunden werden.

III. Tierversuche.

Da die Resultate, welche durch Einatmung von CS_2, durch intravenöse Injektion und durch Eintauchen einzelner Gliedmassen in CS_2 erzielt worden waren, schon vielfach genau beobachtet sind, so wurde bei den

hier vorgenommenen Tierversuchen die Subkutaninjektion gewählt. Die Gründe dazu waren ausser dem eben angeführten noch folgende. Die Einatmung lässt sich in keiner Weise genau dosieren, ein Einbinden eines Beines in ein mit CS_2 gefülltes Glas macht zu starke lokale Schädigungen und giebt zu unsichere Allgemeinresultate, die intravenöse Injektion zuletzt schädigt direkt ganz intensiv und ist zu chronischen Versuchen wenig geeignet. Diese Uebelstände sind bei der hier angewendeten Methode teils beseitigt, teils wesentlich abgeschwächt. Grosser Wert wurde auf eine präzise Dosierung gelegt. Es wurden zu diesem Zwecke 5—50 % Lösungen von Schwefelkohlenstoff in Olivenöl verwendet, die auch von den Tieren recht gut vertragen wurden. Die Schmerzhaftigkeit war auch entschieden geringer, als bei den Injektionen von reinem CS_2, bei welchen die lebhaftesten Schmerzensäusserungen sich zeigten. Die Umgebung wurde schon nach wenigen Minuten völlig anaesthetisch, so dass eine weitere Injektion, die später in der Nähe gemacht wurde, keine Empfindung erregte. Zuerst wurden probeweise einzelnen Tieren verschieden grosse Dosen gegeben, um die hervorgerufenen Intoxicationserscheinungen aus einiger Anschauung feststellen zu können.

Als sehr brauchbar dazu zeigten sich Frösche.

1. Versuche an Fröschen.

Die Injektion geschah in den Lymphsack; die Menge CS_2, die gebraucht wurde, schwankte zwischen 0,05 und 0,2 reiner Substanz. Um eine etwaige Beeinflussung durch das Olivenöl kontrollieren zu können, wurde mehreren Fröschen 8 Tage lang täglich Oel in Dosen von je 1,0 injiciert. Eine völlige Resorption trat allerdings niemals ein.

Das Befinden war stets normal. Nach der Tötung konnte keinerlei Veränderung nachgewiesen werden; insbesondere war keine Lungenembolie aufzufinden.

Bei den vergifteten Tieren war natürlich bei der kurzen Dauer der Injektion eine pathologische Gewebsveränderung nicht zu erzielen.

Versuch XXIX.

Ein *Frosch* von 35 gr. Gewicht erhielt 0,1 c.c. reines CS_2 injiciert. Er geriet sofort in lebhafteste Unruhe, sprang einige Minuten lang herum, bis plötzlich ein Collaps eintrat. Die Atmung war nicht nachweisbar, die Herzaktion sehr verlangsamt. Er reagierte nur auf kräftige elektrische Reize. Ein in den Thorax geschnittenes Fenster zeigt deutliche, aber immer langsamer werdende Herzkontraktionen. Nach spätestens 5 Stunden ist der Tod eingetreten.

Es hat also eine Dosis von etwa 3,0 pro kgr. Frosch absolut tötlich gewirkt. Wie

nach den anderen Applikationsmethoden von CS_2 tritt zuerst ein Stadium der Excitation und dann der Lähmung ein.

Die *Sektion* zeigt geringe Injektion des Magens, der mit leicht rötlichem Schleim gefüllt ist. Mikroskopisch sind guterhaltene Blutkörper massenhaft darin zu finden. Die Leber ist relativ dunkel gefärbt. Makroskopisch sind sonst keine Veränderungen vorhanden.

Versuch XXX.

Ein *Frosch* von 30 gr. Gewicht erhielt 1,0 einer 10 % Lösung injiciert, als 0,1 CS_2 = 3,3 pro kgr.

Nach einem Excitationsstadium von 1 1/2 Minuten bleibt er platt liegen und kann sich nicht mehr bewegen. Puls ist verlangsamt, die Atmung verschwunden. Durch ein Fenster sieht man noch fast 3 Stunden das Herz sehr langsam pulsieren. Der einzige *Sektionsbefund* ist eine sehr dunkel gefärbte Leber.

Versuch XXXI.

Eine genauere Beobachtung der Symptome wurde bei dem folgenden Tiere gemacht, einem *Frosch* im Gewicht von 55 gr. Dieser erhielt 0,2 c.c. CS_2. Es trat darauf sofort eine Beschleunigung der Atmung auf, welche nach etwa 1 Minute plötzlich aufhörte. Ein direktes Excitationsstadium war nicht vorhanden. Nach einigen Sekunden brach er zusammen und reagierte auf keinen mechanischen Reiz mehr. 3 Minuten später traten Muskelzuckungen auf, er drehte sich plötzlich aus seiner Rückenlage um, die Atmung setzte wieder ein und er machte einen völlig normalen Eindruck. Dieses Stadium dauerte 5 Minuten. Darauf brach er wieder zusammen; die Atmung sistierte. Der Cornealreflex war erloschen. Es traten nun fibrilläre Zuckungen der hinteren Extremitäten ein, welche nach einer halben Stunde auch die Vorderbeine ergriffen. Nach 12 Stunden sind die Zuckungen geringer geworden und treten fast ausschliesslich in den Fingern auf. Durch ein Fenster sieht man das Herz pulsieren, der Puls ist 18. Am nächsten Morgen wurde der Frosch tot aufgefunden. Die Leber sieht schwarzbraun aus. Das Blut enthält nur Oxyhämoglobin, die Blutkörperchen sind normal.

Bei grösseren Dosen scheint also zuerst eine Art Shock einzutreten, der nach kürzerer Zeit verschwindet und dann nervösen Reiz- resp. Lähmungserscheinungen Platz macht. Ob diese central oder peripher sind, lässt sich nicht absolut sicher feststellen, jedoch lässt die Art und Weise des Auftretens auf eine primäre centrale Lähmung schliessen, der binnen kurzer Zeit eine periphere folgt. Da die Injektion in den dorsalen Lymphsack geschieht, darf man vielleicht an eine direkte Schädigung der Medulla denken. Bei der raschen Verbreitung des Giftes durch den Körper ist ja auch eine sofortige Beeinflussung des empfindlichen Centralnervensystems leicht erklärlich. Ausserdem konnte konstatiert werden, dass eine Curare-ähnliche Lähmung der peripheren Nerven anfangs nicht vorlag. Die Muskelzuckungen kann man als ein Excitationsstadium auffassen, welches durch die schweren Gesamterscheinungen der Vergiftung ein-

geschränkt ist. Die Untersuchung des Blutes nach 20 Stunden zeigt völlig normale rote Blutkörper. CS_2 hat also in dieser Frist eine merkbare Veränderung nicht vorgerufen.

Wir sind also zu dem Schlusse berechtigt, dass *Blutveränderungen nur bei chronischer Vergiftung* und nach Ueberstehen der Anfangssymptome auftreten.

Versuch XXXII.

Ein *Frosch* von 61 gr. Gewicht erhält von einer 20 % Lösung Dosen von zusammen 1,5 c.c. = 0,3 CS_2 im Verlaufe von 3 Tagen. Nach jeder Injektion ist eine starke Unruhe vorhanden, die sich in lebhaftem Umherspringen äussert. Es folgen dann stets leichte Lähmungen, die Reflexe sind kaum vorhanden und lassen sich nur schwer auslösen. Nach einigen Stunden ist dann das Befinden anscheinend völlig normal.

Nach 3 Tagen wurde er getötet. Es fand sich bei der *Sektion* eine fast schwarze Leber. Blutveränderungen konnten nicht entdeckt werden.

Mikroskopisch zeigte die Leber an einzelnen Stellen sehr wenige, an andere sehr viele Kerne von Leberzellen, unter denen sich neben sehr schönen normalen, noch sehr kleine erkennen lassen, die tiefdunkel gefärbt sind und deren Struktur nicht zu erkennen ist. Ausserdem fanden sich noch eine Anzahl von doppelter und dreifacher Grösse als die normalen mit sehr deutlicher Struktur. Das in den Gefässen enthaltene Blut, soweit es im Schnitte erkennbar ist, zeigt schön gefärbte Kerne und normale Zusammensetzung.

Versuch XXXIII.

Ein *Frosch* von 40 gr. Gewicht erhielt im Laufe von 2 Tagen von einer 10 % Lösung 2 Dosen von je 0,25 c.c. zusammen also 0,5 CS_2.

Nach der ersten Injektion ist keine Beeinflussung zu sehen; nach der zweiten liegt er nach etwa 2 Minuten platt da und kann sich nicht mehr bewegen. Nach 2 Tagen, die anfangs eine geringe Besserung des Befindens zeigten, trat der Tod ein.

Die *Sektion* ergiebt eine fast schwarze Leber, die zerrieben keinen Oxystreifen im Filtrat zeigt. Die Lunge ist stark aufgeblasen. Magen und Darm sind hyperämisch und odematös. Mikroskopisch zeigt die Leber einen enormen Pigmentgehalt, aber keine besonderen Zellveränderungen. In dem Sammelröhren der Niere finden sich einzelne strukturlose Cylinder. Die Epithelien sind anscheinend nicht verändert.

Versuch XXXIV.

Ein *Frosch* von 25 gr. Gewicht erhielt im Verlaufe von 9 Tagen zusammen 0,205 gr. CS_2 in Dosen von 0,01—0,05.

Am 5. Tage trat plötzlich nach der Injektion ein starkes Erbrechen auf.

Entleert wurde ein leicht blutig gefärbter Schleim, der mikroskopisch gut erhaltene Blutkörperchen zeigte. Eine Auslaugung des Hämoglobins konnte durch Färbung nicht konstatiert werden.

Etwa 2—5 Minuten nach jeder neuen Injektion trat das Erbrechen wieder auf. Durch die vielen Insulte, denen der ausgestülpte Magen ausgesetzt war, entzündete er sich allmählig, so dass er selbst mit starkem Druck nicht mehr reponiert werden konnte. Das Tier wurde deshalb getötet.

Die *Sektion* ergab ausser der eben erwähnten Magen- und Dünndarmentzündung eine sehr dunkel gefärbte Leber, deren Filtrat keine Oxystreifen zeigte. Sonst war nichts Pathologisches zu finden.

Mikroskopisch fand sich eine eigentümlicherweise geringe Entzündung des Magendarmtraktus verbunden mit einem sehr starken Oedem der Submukosa, die dadurch etwa das Fünffache der normalen Dicke erreicht hat.

In der Leber war vereinzelt eine geringe vakuoläre Degeneration zu finden. Ausserdem bestand ein sehr wechselnder Pigmentgehalt. Die Pigmentschollen selbst erreichten eine bedeutende Grösse, so dass sie etwa wie Russflocken im Gesichtsfelde lagen. Wie weit dieser Zustand der Norm noch entspricht, vermag ich nicht zu entscheiden.

In der Niere finden sich einzelne hyaline Cylinder, die teilweise noch wohlerhaltene Kerne einschliessen.

Versuch XXXV.

Ein *Frosch* von 39 gr. Gewicht erhielt im Verlauf von 24 Stunden 3 Dosen von je 0,05 gr. CS_2. Nach 3 Tagen Ruhe hatte er sich fast völlig wieder erholt. Er bekam deshalb noch 0,01. Am nächsten Morgen trat ein starkes Erbrechen auf, welches etwa 1/4 Stunde dauerte und auf die leiseste Berührung des Tieres oder Erschütterung des Tisches wieder einsetzte. Nach 4tägiger Ruhe erhielt er noch 0,025 CS_2 und starb dann nach etwa 10 Stunden. Die verbrauchte Gesamtmenge von CS_2 betrug 0,135 c.c.

Der *Sektionsbefund* war ein negativer, bis auf die sehr dunkele Leber, deren Filtrat keine Oxystreifen zeigte. Ausserdem hatte die Schnittflache ein eigenartig hellgefleckles Aussehen.

Mikroskopisch fand sich ein sehr wechselnder Blutgehalt und Pigmentgehalt, und zwar waren die Randpartieen direkt hyperämisch.

Die anderen Organe lassen nichts Pathologisches erkennen.

Versuch XXXVI.

Ein *Frosch* von 40 gr. Gewicht erhielt 0,05 c.c. CS_2. Er erholte sich in der Zeit von 6 Tagen völlig, so dass er dann 0,1 erhielt. Nach 2 Tagen konnte in dem eingeschnittenen Fenster keine Herzpulsation mehr hervorgerufen werden. Die Gesamtmenge betrug also 0,15.

Die *Sektion* ergiebt nichts besonderes, mit Ausnahme der Leber, deren Filtrat keine Oxystreifen zeigt.

Mikroskopisch war nichts zu finden.

Versuch XXXVII.

Um die Wirkung auf das Blutgefässystem zu erkennen, wurde folgender Versuch unternommen.

Ein *Frosch* wurde auf einem zu diesem Zwecke konstruierten Gestell derart fixiert, dass ein Vorderbein auf einem Objektträger zu liegen kam. Das Ganze wurde an den Objekttisch eines Mikroskops angesetzt.

Bei einer Vergrösserung von etwa 70 × konnte man in den Gefässen der Schwimmhäute die einzelnen Blutkörper sehr gut circulieren sehen.

Der Frosch erhielt darauf, um das Excitationsstadium nach Möglichkeit zu

verringern, 0,5 c.c. reinen CS_2. Es ergab sich nun, das nach 1 3/4 Minuten die Circulation langsamer wurde und zuletzt völlige Stase eintrat, die allerdings etwa jede halbe Minute eine geringe Weiterschiebung zeigte. Durch ein Fenster sah man entsprechend das Herz pulsieren; jedoch war ein deutlicher Zeitunterschied zwischen der Kontraktion und der peripheren Weiterbewegung zu konstatieren: Es dürfte dies darauf beruhen, dass die Blutsäule die elastischen Gefässe ausdehnt, wenn eine vis a tergo auftritt, und dann erst, wenn das Compressionsmaximum erreicht ist, die Weiterbewegung eintritt.

Nach etwa 10 Minuten trat völlige Stase ein; obwohl das Herz noch pulsierte; nach weiteren 15 Minuten war der Tod eingetreten.

Versuch XXXVIII.

Ein *Frosch* erhielt 2 × täglich 0,1 einer 5 % Lösung in die Muskulatur des Hinterbeins eingespritzt. Es trat augenblicklich eine spastische Extension ein, die bis zum Tode andauerte. Der betreffende Oberschenkel war weder direkt noch vom Rückenmark aus elektrisch erregbar, während der Unterschenkel erst allmählich einen Teil seiner Erregbarkeit einbüsste. In den ersten Stunden bestand eine Art Tremor der Zehen, der wohl auf direktem Nervenreiz beruhen dürfte, da der Schwefelkohlenstoff die Markscheide löst und so mit dem Axencylinder in Kontakt kommt. Dieser wird erst gereizt und dann gelähmt. Nach 6 Tagen trat der Tod ein. Als die Pulsation des Herzens fast aufgehört hatte, wurde es vorsichtig incidiert, und etwas Blut zu einem Deckglaspräparat entnommen. Das Tier wurde dann getötet.

Die *Sektion* ergiebt nicht Besonderes. Der betr. Oberschenkel ist hyperämisch gerötet. Die Muskulatur zeigt im Zupfpräparat keine Besonderheiten. Das Blutpräparat enthält eine grosse Menge von Leucocyten, die an einzelnen Stellen die Erythrocyten bei weitem an Zahl übertreffen. Besonders zahlreich sind sie an kleinen Luftblasen, die das Präparat enthält, vorhanden. Siehe Fig. 2. Pigmentbildung ist nicht vorhanden; ebenso ist nirgends eine direkte Zerstörung der roten Blutkörper vorzufinden.

Resultat der Froschversuche.

Die tötliche Dosis von CS_2 bei Subkutaninjektionen liegt nach den angestellten Versuchen zwischen 1,25 und 3,7 c.c. pro Kgr. Frosch. Die Wirkung ist um so rascher,

1) je konzentrierter die Flüssigkeit ist,

2) je öfter injiciert wird.

Es werden also grosse Dosen einer dünnen Lösung besser vertragen, als häufige kleine Dosen einer starken Lösung, auch wenn in beiden Fällen die Gesamtmenge des verbrauchten CS_2 dieselbe ist. Ein Frosch vermag sich an eine gewisse Menge zu gewöhnen. Bei einer akuten Vergiftung tritt ein Stadium der Excitation mit darauffolgender centraler Lähmung ein. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Atemcentrums und dann des Herzens.

Der *Sektionsbefund* ergiebt als wesentlichstes eine Veränderung des *Leberblutes* in der Art, dass das Hämoglobin irgendwie fester gebunden

wird. Welcher Art diese Bildung ist, lässt sich spektroskopisch nicht entscheiden, da keine charakteristischen Streifen vorhanden sind. Man könnte sie vielleicht als eine Stufe einer durch CS_2 in der Leber erfolgenden intensiveren Blutzersetzung auffassen. Eigentümlich ist nur, dass niemals geschädigte Blutkörperchen in Leberschnitten gefunden werden konnten. Die verschiedene Blutverteilung und der wechselnde Pigmentgehalt bietet keinen Anhaltspunkt für irgend welche Veränderung.

In der *Niere* sind manchmal hyaline Cylinder zu finden, die an einer Stelle Kerne enthielten. Diese stammen wohl von abgestossenen Epithelien her. Die Schädigung der Niere kann aber erst in den tieferen Teilen erfolgt sein, da die Tubuli recti- und contorti stets frei waren. Nebenbei kommt noch manchmal eine *Gastroenteritis* vor, die aber zum grossen Teil rein mechanisch durch das häufig Erbrechen bewirkt sein dürfte. Das Oedem der *Submukosa* beruht einfach auf der venösen Stauung. Ueber die Veränderungen des Blutes ist schon S. 178 gesprochen worden.

Die *übrigen Organe* zeigten nichts Besonderes.

Hervorzuheben ist noch, dass an keiner Stelle eine pathologische Pigmentbildung vorgefunden werden konnte.

Der makroskopische Sektionsbefund ist ein negativer, bis auf die ganz dunkele Leber, die in ihrer Farbe sehr dunkelem Tabak nahe steht.

In Bezug auf Organveränderungen hatten die Versuche mit Fröschen kein besonders prägnantes Resultat ergeben; es wurden daher Säugetiere verwendet, welche einerseits eine grössere Menge des Giftes vertragen können, anderseits auch ein gewisses Quantum nach Passierung des Körpers durch die Atmung wieder ausscheiden. Sie sind also zu chronischen Intoxicationen wesentlich mehr geeignet.

2. Versuche an Säugetieren.

Versuch XXXIX.

Ein *Meerschweinchen* erhielt im Laufe von 6 Tagen erst 4 mal je 0,2 und dann 2 mal 0,4 c.c. CS_2 und zwar als 20 % Oellösung; zusammen waren es also 1,6 c.c. 2 Tage nach der letzten Injection trat der Tod ein. Der Sektionsbefund ergab eine muskatnussartige Schnittfläche der Leber; man bekam den Eindruck von dunkelbraunen Ornamenten auf fast weissem Grunde. Wie bekannt ist, kommt diese Zeichnung auch bei Tieren vor, die völlig gesund sind. Die Lunge ist schwammig und dunkelrot bis blaurot. Sonst ist nichts Besonderes vorhanden.

Mikroskopisch findet sich in der Leber eine geringe vakuoläre Degeneration neben einer deutlichen Infiltration der Glisson'schen Kapsel. In einzelnen grösseren Gallengängen sieht man hyaline Cylinder. die keine Kerne enthalten. Die kleinen Gallengänge sind frei. Die sonstigen Organe sind normal.

Versuch XXXX.

Da die enorm harte Haut der Meerschweinchen eine Injektion sehr beschwerlich macht und ausserdem häufig die injicierte Flüssigkeit partiell wieder herausgepresst wird, so wurde ein kombiniertes Verfahren eingeleitet.

Ein *Meerschweinchen* erhielt jeden 2. Tag 0,2 c.c. CS_2 injiciert. An den dazwischen liegenden Tagen wurde das Tier unter einer luftdicht schliessenden Glasglocke CS_2-Dampfen ausgesetzt, bis völlige Narkose eingetreten war. Die durchschnittliche Dauer war 2—3 Minuten. Unter die Glasglocke wurde ein mit 5 c.c. CS_2 getränkter Wattebausch gelegt. Der luftdichte Abschluss wurde durch Eintauchen der Glasglocke in Wasser erzielt.

Schon nach kurzer Zeit stieg die Widerstandsfähigkeit des Tieres, so dass ein Mal 5 Minuten bis zur völligen Narkose notwendig waren. Nach 17 Tagen trat der Tod ein. Es waren zusammen 1,8 c.c. subkutan und 40 c.c. zu 8 Einatmungen verwendet worden.

Die *Sektion ergab* dieselbe Leberfärbung wie bei dem vorigen Tiere. Die Milz zeigt auf der Schnittfläche einige dunkle Punkte, die auf Pigment verdächtig sind. In der Blase findet sich ein leicht getrübter Urin, der aber weder Cylinder noch Pigment enthält. Zucker und Eiweiss sind nicht vorhanden. Bei einem Zusatze von Säuren verschwindet die Trübung unter leichtem Aufbrausen ($CaCO_3$).

Mikroskopisch zeigt die Leber eine sehr starke Stauungshyperämie; man bekommt direkt den Eindruck eines von der Vena portae aus angefertigten Injektionspräparates. Die Randzone zeigt an einzelnen Stellen geringe vakuoläre Degeneration. In mehreren grossen und einem kleinen Gallengang finden sich hyaline Cylinder, die auch einzelne Kerne enthalten, also zu den Brauer'schen Cylindern zu rechnen sind. Pigment ist nirgends zu finden.

In der Milz findet sich in grösserer Menge ein gelbbraunes Pigment, welches sich mit Schwefelammon schwärzt und dann mit angesäuertem Ferricyankalium blau färbt, also eisenhaltig ist. Pigmentfrei sind die Septen und die Keimcentren, es findet sich jedoch in einzelnen Gefässquerschnitten. Das in diesen Gefässen enthaltene Blut zeigt relativ viele Leucocyten, von denen einige sich durch ihre Grösse auszeichnen, die also zu den Granulationszellen zu rechnen sind. Ausserdem finden sich die gewöhnlichen Lymphocyten und noch eine eigentümliche sehr kleine Art, etwa von halber Grösse im Vergleich zu Lymphocyten, mit tiefschwarzer Färbung ohne irgend welche erkennbare Struktur oder Protoplasmasaum. Es können dies auch Kernbruchstücke sein. Kernhaltige Erythrocyten sind nicht vorhanden.

Versuch XXXXI.

Ein *Kaninchen* erhielt 8 Tage lang Dosen von 0,025—0,4 je nach Befinden, zusammen 1,9 c.c.

Daraufhin sollten 4 Wochen Pause gemacht werden. Dies konnte aber nicht erreicht werden, da das Tier bereits 19 Tage nach der letzten Injektion starb.

Die *Sektion* ergab ein starkes Empyem. Die rechte Lunge war völlig vereitert, die linke zur grösseren Hälfte. Ausserdem fanden sich in allen Organen metastatische Abscesse in grosser Menge. Die Infektion dürfte wohl durch ein Anstechen der Pleura verursacht worden sein, wie es ja bei den sehr unruhigen Tieren gelegentlich der Injektionen leicht denkbar ist. Es besteht ein starker septischer Milztumor.

Aus dem mikroskopischen Bildern einen Schluss zu ziehen, ist natürlich nicht statthaft. Da sich aber einige Punkte ergaben, die eine Uebereinstimmung mit den anderen Versuchstieren zeigten, so sollen die Präparate hier mit erwähnt werden.

In der Leber findet sich ein überaus typischer Brauer'scher Cylinder. Ausserdem bestehen noch eine grössere vakuoläre Degeneration und einzelne nekrotische Herde. Das Protoplasma der Leberzellen ist nicht körnig, die Kerne sind teilweise zerfallen. Selbstverständlich waren massenhaft kleine Abscesse und Infiltrationen vorhanden. Die Milz war hyperplastisch und zeigte an manchen Stellen eine Art von fettiger Degeneration. Die Lunge ist abscediert und an allen anderen Particen pneumonisch, so dass man sich über die Lebensdauer des Tieres wundern muss. Alle Bronchien und Alveolen sind von einer eitrigen Masse ausgefüllt. Die Pleura zeigt dicke, infiltrierte Schwarten.

In der Niere sind vielfach hyaline und körnige Cylinder vorhanden. In einzelnen Cylindern sieht man grosse Mengen von Kernen. Ausserdem enthalten eine Reihe von Harnkanälchen Blut. Neben einigen grossen Abscessen sieht man viele kleine Infiltrationen. Abstrahiert man die septischen Processe, so kann man doch noch einzelne Momente für die CS_2 Intoxication in Anspruch nemen; besonders die Lebercylinder und die vakuoläre Degeneration.

Versuch XXXXII.

Ein *Kaninchen* erhielt im Laufe von 7 Tagen Dosen zwischen 0,4 und 1,0 c.c. CS_2 in Form von 20 %—50 % Lösungen. Am 8. Tag war es tot.

Die Sektion ergiebt nichts Besonderes.

Mikroskopisch finden sich in der Leber in allen grossen und mehreren kleinen Gallengängen typische Brauer'sche Cylinder. An einzelnen Stellen sieht man geringe vakuoläre Degeneration. In der Niere enthalten einige Sammelröhren Cylinder mit verschieden gut erhaltenen Kernen. In den Tubulis selbst ist ein typischer Cylinder nicht zu finden. Die Milz ist pigmentfrei. Magen- und Darmkanal ist nicht verändert.

Versuch XXXXIII.

Ein *Kaninchen* von 890 gr. Gewicht erhielt 20 Tage lang täglich Dosen von 0,2—0,8 zusammen 6,6 c.c. CS_2 als 50 % Lösung injiciert. Das Gewicht stieg allmählig und betrug nach 14 Tagen 915 gr. und post mortem 960 gr. Da das Tier einen schwer kranken Eindruck machte, alle Haare verlor und geringe Lähmungen auftraten, wurde es getötet.

Eigentümlicherweise war bei der Sektion nichts Besonderes zu finden.

Mikroskopisch zeigte die Leber geringe vakuoläre Degeneration und einige Brauer'sche Cylinder, von denen Fig. 1 ein Bild gibt. Sie zeigen z. T. Pigmentschollen. In einem Gefässquerschnitt findet sich ein Complex Leberzellen, der zweiffellos kein Kunstprodukt is. Die Milz zeigt keine Besonderheiten, auch kein Pigment. Die Niere enthält sehr spärliche Cylinder.

Resultat der Säugetierversuche.

Säugetiere können durch eine gewisse Menge CS_2 bei Subkutaninjektion getötet werden. Der Tod tritt ein durch Lähmung des Atemcentrums und des Herzens.

Bei chronischen Vergiftungen greift CS_2 das *Blut* an und bewirkt pathologische Organveränderungen.

In erster Linie sind Leber und Nieren betroffen.

Die *Leber* zeigt vakuoläre Degeneration des Parenchyms neben Wucherungsvorgängen des interacinösen Gewebes. In den grösseren Gallengängen finden sich Brauer'sche Cylinder von verschiedener Zusammensetzung. Der am typischsten ausgebildete besteht aus einem zusammengesinterten Protoplasmaklumpen, der Leucocyten, Leberzellkerne, gut erhaltene Cylinderepithelien und wachsartige gelbe Pigmentschollen enthält. Die Cylinderepithelien liegen teilweise noch in normaler Weise gruppiert. Das Pigment scheint aus zusammengetretenen Blutkörperchen zu bestehen, denn es hat in ungefärbten Präparaten genau dieselben Farbe, wie das Blut in den Gefässen. Als Pigment kann man es wohl bezeichnen, da man selbst bei stärkster Vergrösserung keine Struktur erkennen kann.

Die *Nieren* bieten meistens das Bild einer leichten Nephritis. Die Lungen zeigen die typischen Zeichen des Erstickungstodes, wie es bei einer Lähmung des Atemcentrums zu erwarten ist. Eine Fettembolie, die bei den grossen Quantitäten von Olivenöl, die injiciert wurden, eventuell möglich war, ist mit Sicherheit auszuschliessen. Es wurden in Formalin gehärtete Gefrierschnitte mit Sudan III und mit Alkanna gefärbt, ohne irgend welches Fett in den Gefässen nachweisen zu können. In einem Falle war eine Pneumonie auf septischer Basis eingetreten; in einem anderen konnte man sie, bei den schweren Lähmungserscheinungen auch als Schluckpneumonie auffassen.

Die *Milz* zeigte in einem Falle eisenhaltiges Pigment, dessen Ursprung nicht festzustellen war. Die übrigen Organe zeigten nichts Besonderes.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind also abgesehen von Lebercylindern, der vakuolären Degeneration und der Nephritis keine besonders bemerkenswerten gewesen.

Hervorzuheben ist noch, dass *Pigment* nur in 2 Fällen aufgefunden werden konnte und zwar in der einen Milz ein gelbrotes, körniges, lichtbrechendes, eisenhaltiges Pigment unbekannten Ursprungs und in dem einen Lebercylinder ein gelbes, wachsartiges, scholliges Pigment, wahrscheinlich hämatogenen Ursprungs. Ob letzteres nun durch CS_2 oder durch die in den Gallengängen naturgemäss vorhandenen gallensauren Salzen, die ja auch hämolytisch wirken, verursacht worden ist, kann man nicht entscheiden. Da aber in den anderen Fällen in der Leber kein Pigment vorhanden war, so ist es mindestens zweifelhaft, ob man es als ein Symptom der CS_2-Vergiftung auffassen darf.

3. Versuche an Hühnern.

Zu den letzten Tierversuchen wurden Hühner verwendet. Die Vergiftung erfolgte ebenfalls subkutan. Da die Versuche hauptsächlich der Blutuntersuchung dienten, sollen sie nur kurz erwähnt werden.

Versuch XXXXIV.

Huhn I. erhielt 8 Tage lang täglich 0,5 c.c. CS_2. Es entwickelte sich nach 2 Tagen eine Parese der Beine, so dass das Laufen kaum möglich war. Ausserdem bestand eine stark herabgesetzte Schmerzempfindlichkeit. Nach 8 Tagen hat die Schwäche noch beträchtlich zugenommen; das Tier liegt meistens auf der Seite. Die Atmung ist oberflächlich und frequent. Nach einer Dosis von 1,0 am 9. Tage tritt der Tod ein.

Die *Sektion* ergiebt nichts Besonderes. Ein Stück Mesenterium in der Nähe der Gallenblase ist intensiv schwarz gefärbt. Mikroskopisch sieht man schwarzes Pigment. Das Huhn befand sich gerade in der Eilegeperiode, in welcher viel Eisen im Körper nach dem Eileiter hin befördert wird. Es kann sich also in diesem Falle aus ursprünglich locker gebundenem Eisen durch Leichenfäulnis Schwefeleisen gebildet haben. Dass in der Eilegeperiode im Mesenterium des Huhnes Eisen unter Umständen nachweisbar ist, hat Joh. Tirmann (1) gefunden und sehr schöne Abbildungen davon geliefert.

Versuch XXXXV.

Huhn II. erhielt täglich 0,5 c.c. CS_2 3 Tage lang.

Während es sich anfangs sehr wohl befunden hatte, traten allmählig Lähmungen der Beine auf, die es nötig machten das Tier zu töten. Dies geschah durch 1,0 c.c. CS_2. Die *Sektion* ergab nichts Besonderes.

Versuch XXXXVI.

Huhn III. erhielt 2 Tage lang je 0,5 c.c. CS_2. Am 3. Tage bekam es 1,0. Es wurde dann bis zum 9. Tage pausiert und dann wieder 1,0 injiciert. Die Erscheinungen waren dieselben wei bei den vorigen Versuchen.

Die *Sektion* ergab nichts Besonderes.

Versuch XXXXVII.

Huhn IV. erhielt im Ganzen in 9 Tagen 3,0 c.c. CS_2. Am 10. Tage bekam es 2,0 und starb nach 3 Stunden.

Die *Sektion* ergab nichts Besonderes.

Versuch XXXXVIII.

Huhn V. erhielt 10 Tage lang jeden Tag 0,5 c.c. CS_2. Es wurde darauf 14 Tage pausiert. Dann bekam es 1,0 und wurde am Nachmittag tot vorgefunden. Die Sektion ergab nichts Besonderes.

Die eben angeführten Hühner wurden speziel zu Zählungen der Blutkörperchen verwendet. Es wurden nun noch 2 Hühner vergiftet, bei

(1) Joh. Tirmann : Görbersdorfer Veröffentlichungen. Herausgegeben von R. Kobert, Bd. II, 1898.

welchen an täglich angefertigten Deckglaspräparaten die Veränderung der Blutkörperchen selbst festgestellt wurde. Die Resultate der Blutuntersuchungen werden später angegeben werden.

Versuch XXXXIX.

Huhn VI. wurde 28 Tage beobachtet. Es erhielt Dosen von 0,2—1,0, zusammen 5,65 c.c, CS_2. Zu bemerken ist nur, dass auf eine Injektion in die Muskulatur des Oberschenkels erst eine spastische Contraktur eintrat, die nach einiger Zeit in eine Parese überging. Zu gleicher Zeit trat auch eine Parese des Flügels derselben Seite auf, so dass er bewegungslos herabhing. Im Laufe von etwa 14 Tagen war eine deutliche Besserung zu bemerken, doch blieb noch ein ziemliches Hinken übrig. Das Bein hat jede Sensibilität fast völlig eingebüsst. Das Gewicht fiel von 2350 auf 2300 gr.

Die Sektion ergiebt nichts Besonderes.

Versuch L.

Huhn VII. erhielt 9 Tage lang Dosen, die allmählich von 0,25 auf 1,0 anstiegen. Am 10. Tage trat der Tod ein.

Das Blut wurde auf den Hämoglobingehalt untersucht. Derselbe war vor Beginn der Injektionen nach dem Fleischl'schen Hämometer 90, am 9. Tage betrug er 65. Das Gewicht des Tieres fiel in der Injektionszeit von 1700 gr. auf 1500 gr.

Resultat der bisherigen Hühnerversuche.

Von den mikroskopischen Präparaten der Hühner ist nur zu erwähnen, dass vereinzelt eine ***vakuoläre Degeneration der Leber*** und eine leichte *Wucherung der Glisson'schen Kapsel* vorgefunden wurde. Ausserdem war das *lymphoide Gewebe,* welches ja längs der Gefässe normal schon reichlich vorhanden ist, besonders stark entwickelt, so dass man an mehreren Stellen eine ***Vermehrung desselben annehmen darf.***

Die übrigen Organe zeigten nichts Besonderes.

Wie später noch angegeben wird, treten noch Blutveränderungen auf.

Wir können feststellen :

1) Eine Abnahme der roten Blutkörperchen.

2) Eine Abnahme des Haemoglobingehaltes.

3) Eine Zunahme der Leucocyten.

Ausserdem gehen noch eine Reihe von Veränderungen der Blutkörper selbst vor sich, die bei den später angegebenen Blutuntersuchungen sich vorfinden.

Ein Gesamtüberblick über alle Tierversuche wird im letzten Teil noch gegeben werden.

4. Versuche mit Zählung der Blutkörperchen.

In mehreren Arbeiten über die CS_2-Intoxication hatten sich sehr variierende Angaben über die Einwirkung des Schwefelkohlenstoffs auf

das zirkulierende Blut gefunden. An den einzelnen kleinen Säugetieren, die verwendet wurden, hatten sich auffallende Veränderungen nicht ergeben; es waren allerdings auch nicht spezielle Beobachtungen angestellt worden. Es wurden nun Hühner als Versuchstiere benutzt, deren Blutkörper sich durch ihre Grösse und gute Färbbarkeit auszeichneten. Da nun CS_2 im Reagensglase hämolytisch wirkt, so war eine Zerstörung von Blutkörperchen zu erwarten. Diese Zerstörung durch Blutgifte soll gerade beim Huhn besonders stark.

HEINZ(1) vergiftete Hühner mit Phenylhydrazin und Hydroxylamin. Er berichtet nun von einem Zugrundegehen von bis zu 2,400,000 roter Blutkörperchen pro cm. in 24 Stunden. Diese Menge soll dann in 6 Tagen wieder ersetzt werden können. Als durchschnittliche Anzahl bei normalen Hühnern giebt er an

4,060,000
3,866,000
4,035,000
3,996,000

also im Mittel 3,982,000.

Ein Verlust von 2,400,000 würde über 60 % ausmachen, also enorm sein. Man muss allerdings berücksichtigen, das Phenylhydrazin und Hydroxylamin zu den intensivsten Giften gehören. Mit CS_2 dieselben Resultate zu erwarten, würde wenig Zweck haben, da die Wirkungen bei kleinen Dosen nicht eintreten, grosse Mengen hingegen zu rasch ad exitum führen, so dass solche Veränderungen noch nicht vorhanden sind.

Im Ganzen wurden 5 Hühner auf die Veränderungen der Blutkörperzahl untersucht.

Die Zahl der roten Blutkörper bei den normalen Versuchstieren war in abgerundeter Zahl

5,480,000
5,250,000
4,600,000
3,900,000
3,400,000

der Durchschnitt 4,544,000 also etwas höher als bei HEINZ.

Zugleich wurden die Leucocyten mitgezählt, so weit dies die Zählmethode gestattete. Benutzt wurde ein THOMA-ZEISS'SCHER Zählapparat.

(1) Dr. R. HEINZ: *Ueber Blutdegeneration und -regeneration.* Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, Bd. 29, 1901.

Die Zahl der Leucocyten war

47,000
41,000
32,000
23,000
23,000

der Durchschnitt also 33,200.

Die Zahlen wichen also zwischen beiden einzelnen Tieren in hohem Grade von einander ab.

Die Versuchtiere sind folgende :

Versuch XXXXIV.

Huhn I.

Tag	Rote Blutkörper	Weisse Blutkörper	r : w	Dosis CS_2
				tgl.
1.	5,250,000	23,000	228 : 1	0,5
2.—8.	—	—	—	»
9.	2,700.000	37,000	76 : 1	1,0
10.	+	—	—	—

Die erste Rubrik giebt den Tag der Behandlung an, dann kommen die Angaben über die Zahl der roten und der weissen Blutkörperchen, dann das Verhältnis der roten zu den weissen, dann die Dosis CS_2, welche täglich verwendet wurde.

In diesen eben angeführten Fällen wurden 4,0 c.c. CS_2 injiciert. Die roten Blutkörperchen sind etwa auf die Hälfte herabgesetzt, die Leucocyten um 65 % gestiegen.

Huhn II.

Tag	Rote	Weisse	r : w	Dosis
1.	3,900,000	32,000	122 : 1	0,5
2.	2,700,000	31,000	87 : 1	0,5
3.	2,022,000	54,000	37 : 1	0,5
4.	2,093,000	64,000	33 : 1	1,0
5.	+	—	—	—

Während die roten Blutkörper um etwa 50 % abgenommen haben, hat sich die Zahl der Leucocyten verdoppelt.

Huhn III.

Tag	Rote	Weisse	r : w	Dosis
1.	3,480,000	41,000	85 : 1	0,5
2.	3,290,000	43,000	76 : 1	0,5
3.	3,320,000	78,000	46 : 1	1,0
4.—8.	—	—	—	—
9.	2,370,000	86,000	27 : 1	1,0
10.	+			

Wie bei den vorigen Versuchen sieht man deutlich ein allmähliches Abnehmen der roten und ein beträchtliches Zunehmen der weissen Blutkörperchen.

Huhn IV.

Tag	Rote	Weisse	r : w	Dosis
1.	4,625,000	47,000	98 : 1	0,5
2.	3,347,000	38,000	87 : 1	0,5
3.	2,775,000	53,000	53 : 1	—
4.	2,297,000	36,000	64 : 1	0,5
5.	2,475,000	38,000	66 : 1	0,5
6.	2,006,000	46,000	43 : 1	1,0
7.	—	—	—	—
8.	—	—	—	—
9.	1,862,000	54,000	35 : 1	2,0
10.	+			

Die roten Blutkörperchen haben eine deutliche Abnahme erfahren und sind auf 40 % der Anfangszahl gesunken. Die Leucocyten haben irgend welche charakteristische Aenderung nicht durchgemacht. Die Zählung derselben war allerdings auch sehr erschwert, da die Leucocyten sehr häufig im Klumpen aufraten, die natürlich das Resultat bedeutend beeinträchtigten.

Die Zahl der Leucocyten hat in diesem Falle also keinen unbedingten Anspruch auf Beweiskraft.

Huhn V.

Tag	Rote	Weisse	r : w	Dosis
1.	5,480,000	23,000	290 : 1	
2.—8.	—	—	—	
9. früh	2,825,000	72,000	40 : 1	tgl.
9. nach 2 St.	2,895,000	?	?	0,5
10.	1,637,000	— ?	?	
11.—14.	—	—	—	—
15.	2,400,000	39,000 ?	61 : 1	—
16.	3,468,000	61,000	57 : 1	—
17.	3,756,000	115,000	33 : 1	—
18.	3,870,000	222,000	18 : 1	— Siehe Fig. 4.
19. 20.	—	—	—	—
21.	3,431,000	152,000	22 : 1	—
22.	—	—	—	—
23.	3,300,000	85,000	39 : 1	—
24.	—	—	—	—
25.	3,375,000	79,000	43 : 1	1,0
26.	+	—		

Innerhalb von 10 Tagen ist die Zahl der roten Blutkörperchen von 5,480,000 auf 1,637,000 herabgegangen, d. h. auf etwa 30 % der Anfangszahl. Nach dem Aufhören der Injektionen regenerierten sie sich langsam wieder, erreichten aber die Anfangszahl nicht. Die Leucocyten stiegen während der Anfangszeit an, dann fielen sie wieder. Plötzlich traten sie in enormer Zahl auf, so dass sie den hohen Betrag von 1 auf 18 rote erreichten. Dann nahmen sie wieder an Zahl ab.

Resultat der Blutkörperchenzählungen.

1. Bei der CS_2-Vergiftung von Hühnern gehen eine *gewisse Menge roter Blutkörper zu Grunde* und zwar in verhältnismässig kurzer Zeit. 2. *Die Leucocyten nehmen an Zahl zu* und können unter Umständen in enormen Mengen auftreten. 3. Zu gleicher Zeit *sinkt der Hämoglobingehalt.*

Da das Blut sehr leicht zum Gerinnen kam, war die Zählung mit grossen Schwierigkeiten verbunden. Besonders die Leucocyten waren schwer zu zählen, da sie häufig im Gesichtsfelde Klumpen bildeten, die schätzungsweise aus bis zu 40 Einzelkörpern bestanden. Es wurde in diesen Fällen stets eine neue Zählung vorgenommen, bis ein Gesichtsfeld ohne grössere Klumpen gefunden wurde. Es dürften allerdings die dabei erhaltenen Werte einige Male zu niedrig ausgefallen sein.

Wenn also die einzelnen Zahlen für Leucocyten eine absolute

Genauigkeit nicht besitzen, so zeigt doch die Uebereinstimmung aller Resultate, dass den Veränderungen eine gemeinsame Basis zu Grunde liegt. Man ist also berechtigt, aus den angeführten Tabellen gültige Schlüsse zu ziehen.

Im Anschluss an diese Versuche wurden noch 2 Hühner vergiftet, um an täglich angefertigten Blutpräparaten festzustellen, welcher Art die Einwirkung des CS_2 auf die circulierenden Blutkörperchen wäre. Von den Hühnern I—V waren bereits ab und zu Präparate angefertigt, die schon einige Veränderungen zeigten; es sollte jedoch noch die Wirkung des Giftes schrittweise verfolgt werden.

Das Blut wurde gelegentlich der Injektionen aus dem Kamme des Huhnes durch einen kleinen Einstich mit einer Lanzette entnommen. Irgend welche Infektion der minimalen Wunde trat niemals ein.

Die mit allen Cautelen angefertigten Deckglaspräparate wurden lufttrocken auf 1—2 Stunden in ein Gemisch von wasserfreiem Alkohol-Aether angebracht und dann nach dem Trockenwerden mit Ehrlich'schen Triacid gefärbt. Einige Male misslang die Färbung, die Blutkörper nahmen wenig Farbe an. Eine genaue Begründung kann nicht gegeben werden. Die Ursache liegt wahrscheinlich in der Fixierung.

Nach den Angabe von Engel(1) besteht Triacid aus 2 sauren Anilinfarben, Orange G und Säurefuchsin, und dem basischen Methylgrün. Die basischen Farbstoffe färben im allgemeinen die Kerne, indem sich die Farbbase mit der Nucleïnsäure des Kernes zu einem Salze verbindet, die sauren Farbstoffe haben eine Affinität zu Eiweiss. Sie färben deshalb meist das Protoplasma und die roten Blutkörper.

Das Triacid nun färbt die Erythrocyten orange, die Kerne grünlich blau, die neutrophilen Granulationen violett, die eosinophilen rot, das Protoplasma der Lymphocyten rosa.

Bei dieser Färbung musste man also Veränderungen der Blutkörperchen, Veränderung des Hämoglobingehalt, Kernveränderungen oder gar Stromazerfall leicht nachweisen können.

Welche von den beim Menschen beobachteten Formen Analogieen im Hühnerblute haben, war in der zu Gebote stehender Litteratur nirgends angegeben. Eine Diagnose aus den beobachteten Formen zu stellen, ist natürlich noch viel weniger möglich.

---

(1) Engel : *Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes.* Erste und zweite Auflage. Berlin, 1898 und 1901.

Die in den vorliegenden Präparaten beobachteten Blutkörperchen zeigen etwa folgende Formen :

I. ERYTHROCYTEN.

1) Normale, orange Zelle mit grossem hellblauen Kern, der ein feines dunkles Netzwerk zeigt.

2) Grössere, rundliche, aber unregelmässige Blutkörper mit tiefblauem, grossen, runden Kern, ähnlich Plattenepithel. Das Protoplasma leuchtend orange.

Welchen Namen man dafür angeben soll, ist nicht entscheidbar. Der Grösse nach könnte man sie als « Makrocyten » bezeichnen.

3) Blutkörper mit verschieden stark gefärbtem Stroma, deren Kerne das Chromatin nicht als Maschenwerk, sondern als kleine Klumpen zeigen. Bei einigen ist auch der Kern kleiner als ein normaler, und in toto dunkelblau gefärbt. Diese letzten Formen können wohl als Degenerationsprodukte angesehen werden.

II. LEUCOCYTEN.

A) *Mit. Granulationen.*

1) *Neutrophile* polymorphkernig mit feinviolettgekörntem Protoplasma.

2) *Oxyphile* (eosinophile) grobkörnig, rot.

3) *Basophile* werden nicht typisch differenziert.

B) *Ohne Granulationen.*

1) Kleine, mononucleäre.

2) Grosse, polymorphkernige.

III. BLUTPLÄTTCHEN.

sind nicht speziell beobachtet worden.

Zuerst wurden von den Versuchshühnern mehrmals normale Blutpräparate angefertigt. Ausserdem wurde noch zum Vergleich das Blut einiger anderer Hühner untersucht. Es fand sich nun folgendes. Das normale Blut zeigt schön orange gefärbte Erythrocyten mit hellblauen Kernen, deren Struktur man gut erkennen kann. Man sieht deutlich ein dunkles Netzwerk, die Chromatinsubstanz. Der Gehalt an Leucocyten ist wechselnd. Nach den vorn angegebenen Zählungen ist das Durchschnittverhältnis von rot zu weiss etwa 150—200 : 1. In sehr geringer Anzahl sind grob rotgekörnte Leucocyten darunter, jedoch sind solche von typisch blassblauer Farbe nirgends zu sehen. Die Beobachtungen ergaben schon nach den ersten Injektionstagen ein auffallend häufiges Vorkommen von

Granulationszellen, während die Lymphocyten eine scheinbare Abnahme erfahren haben. Diese erklärt sich aus dem gruppenweisen Zusammentreten, welches an einzelnen Stellen grössere Klumpen, an anderen völliges Fehlen zeigt. Nach 7 Tagen waren in dem einen Falle sowohl die roten wie auch die hellblauen Zellen stark vermehrt. Das grösste Contingent stellen die Granulationszellen aus grober roter Körnung, also die oxyphilen. Ausserdem zeigen auch die Granulationszellen eine gewisse Tendenz, sich in Gruppen zusammenzuschliessen; dies thun besonders die blassblauen.

Irgend welche Veränderung der roten Blutkörper im Vergleich zu den Anfangs angefertigten Normalpräparaten ist in den ersten Tagen nicht zu finden. Allmählich findet man ab und zu in den Kernen der roten Blutkörper kleine dunkle Punkte, die man als zusammengetretene Chromatinsubstanz ansprechen kann, besonders, da man ein dunkles Netzwerk in den Kernen nicht vorfindet. An anderen Stellen findet man statt des grossen normalen Kernes einen kleinen aber intensiv schwarzen Klumpen; auffallend ist, dass diese Erscheinung besonders in solchen Blutkörpern auftritt, die wenig Farbe angenommen haben. Eine ähnliche Form von Blutkörpern beschreibt Mohr (1) bei der Vergiftung mit Benzolkörpern. Er giebt an, dass diese Erscheinung der Ehrlich'schen hämoglobinämischen Degeneration entspreche. Ehrlich erkläre den dunklen Kern für Methämoglobin. Im vorliegenden Falle dürfte dies entschieden nicht der Fall sein. Im Laufe der Vergiftung nimmt der Gehalt an Leucocyten beträchtlich zu, und zwar sind die grobgranulierten roten noch in der Ueberzahl. Während einer am 15. Tage angefangenen 11 tägigen Injektionspause veränderte sich das Blut nicht merklich, doch machte es den Eindruck, als ob die oxyphilen Zellen noch mehr die Ueberhand gewönnen. Von einer Abnahme der Leucocyten kann man nicht sprechen. In der darauf folgenden Injektionszeit trat keine wesentliche Aenderung ein. Die Granulationszellen aller Arten nahmen an Zahl noch zu und traten häufiger in Gruppen zusammen und zwar die einzelnen Gattungen nicht mehr getrennt. Es trat ausserdem eine eigentümliche Erscheinung auf, die zu der Ansicht führte, dass die Granulationszellen selbst eine Aenderung durchmachten. Diese wurde an den oxyphilen Zellen beobachtet; die anderen Arten konnten durch die Triacidfärbung nicht differenziert werden. Im normalem Präparat sind die Granulationszellen runde, seltener ovale Gebilde, die

(1) Mohr: *Ueber Blutveränderungen bei Vergiftungen mit Benzolkörpern*. Deutsch. Medic. Wochenschr. XXVIII Jahrg., Nr. 5.

meistens mehrere Kerne haben. Die Körnung füllt den Restraum der Zelle aus, und besteht nach Engel aus einer Eiweissubstanz.

Man findet fast stets einzelne Randstellen, die völlig frei von Granulationen sind; dies dürfte darin seinen Grund haben, dass dortdie resp. der Kerne unmittelbar der Wand anliegen. Die Granulationen selbst waren ziemlich grob und von gleichmässig runder Gestalt. Die Grundsubstanz, in welcher sie eingebettet lagen, zeigte einen leicht rötlichblauen Farbton.

Im Verlaufe der Vergiftung veränderte sich die einzelne Körnung sehr auffällig. Dieselbe verlor ihre runde Gestalt, wurde länglich oval, so dass man öfter dattelkernartige Formen sah. Diese Körner lagen dann häufig in parallelen Reihen angeordnet, ähnlich wie Cylinderepithelkerne. Ein anderer Teil spitzte sich an beiden Enden spindelförmig zu und zeigte dann in einzelnen Fällen im Centrnm eine nicht gefärbte, kreisförmige Stelle, die den Eindruck einer Vakuole machte, so dass die einzelne Körnung etwa wie eine spindelförmige Spore aussah. — Bei dieser Gelegenheit sei noch bemerkt, dass es niemals möglich war, eine bestimmte Reihenfolge der Erscheinung festzustellen; es soll nur gesagt sein, dass im Laufe der Vergiftung derartige Veränderungen aufgefunden wurden, die in den normalen Präparaten nicht vorhanden waren.

Auch die Gestalt der Zellen änderte sich mehrfach. Zuvor ist noch zu berichten, dass BIRCH-HIRSCHFELD angiebt, die Granulationszellen könnten bei starkem Druck zum Platzen gebracht werden, so dass ihr Inhalt dann frei im Blute zu finden wäre.

Aus diesem Grunde.wurde mit der grössten Vorsicht verfahren und jeder Druck bei der Anfertigung der Präparate vermieden, um ein Entstehen von Kunstprodukten so weit als möglich einzuschränken. — Während im normalen Blute vom Huhn die Granulationszellen eine runde Gestalt mit glattem Rande besitzen, bekamen sie jetzt in mehreren Fällen ein etwas höckeriges Aussehen, welches deutlich durch die Granula bewirkt wurde. Es fanden sich auch Zellen, deren äussere Wand, um mich so auszudrücken, von den Granulationen durchbohrt schien, so dass eine Art Stechapfelform entstand. Dies war besonders häufig bei den Zellen mit spindelförmigen Granulationen der Fall. Da nun die Granulationen selbst eine ziemliche Vergrösserung erfahren hatten, so liegt der Gedanke nahe, dass die entstandene Raumbeengung die wandständigen spitzen Körner durch die äussere Zellemembran durchgedrückt hat. An anderen Stellen allerdings sah man wieder Zellen, deren äussere Wand partiell von Granulationen inkrustiert war, während das Innere der Zelle frei zu sein

schien. Andere Exemplare machten auch den Eindruck, als ob sie geplatzt wären, resp. als ob die Körnung herausgetreten wäre. Man sah dann Granula sowohl in, wie auch ausser der Zelle und zwar in kontinuierlichem Zusammenhang. An einigen Stellen fanden sich auch Granulationen frei im Blute vor, ohne dass die Ursprungszelle aufzufinden war. Bei der Kleinheit der Objekte ist es begreiflich, dass nur wenige solche Stellen bemerkt wurden. Auffallend war noch, dass die freien Granula ausschliesslich spindelförmige Gestalt mit Vakuolen hatten.

In anderen Zellen war die Körnung von einer mehr bläulichroten Farbe und dann meist von verschiedener Grösse, so dass man in einzelnen Stellen selbst bei stärkerer Vergrösserung nur feine Punkte sah, in deren Mitte dann ein oder mehrere direkte Farbkugeln lagen.

Von den blassblau gefärbten Leucocyten zeigten einige eine allerdings undeutliche Körnung, doch konnte selbst bei genauester Untersuchung keine bestimmte Entscheidung gefällt werden.

In jedem Vergiftungsfalle fiel die Neigung der Leucocyten auf, sich in Gruppen zusammen zu ballen.

Diese Eigenschaft zeigen zuerst die Lymphocyten, dann die blassblauen und zuletzt die oxyphilen Zellen; Anfangs waren sie nach den einzelnen Arten getrennt, später mit einander vermischt. An mehreren geigneten Präparaten wurde nun eine Abschätzung der prozentualen Zusammensetzung der Leucocytenmenge vorgenommen, und zwar durch verschiedene Färbungsmethoden. Die Färbung wurde nach der Vorschrift von Stöhr vorgenommen. Die *eosinophilen* α-Granulationen wurden auf 24 Stunden in eine 1 % Eosinlösung gelegt und dann mit Hämatoxylin nachgefärbt. Aus der Anwesenheit dieser Zellart einen Schluss zu ziehen, ist nicht möglich; jedoch ist zu bemerken, dass eine auffallende Vermehrung auf das Knochenmark zurückzuführen ist.

Die *basophilen* Granulationen wurden nach 2 Methoden gefärbt, um die beiden Unterarten unterscheiden zu können. Die γ-Granulationen oder Mastzellen wurden auf 24 Stunden in Alaunkarmin-Dahlia, die δ-Granulationen 10 Minuten in einer 10 % Methylenblaulösung gefärbt. Auch diese Arten von Zellen lassen sich diagnostisch in so weit verwenden, als die δ-Granulationen beim Menschen nur in pathologischem Blute bisher gefunden worden sind. Die neutrophile ε-Granulation wurde in der schon bei den vorher erwähnten Präparaten mit Triacid dargestellt, doch war sie nicht mit Sicherheit festzustellen.

Alle anderen Arten von Zellen waren vertreten. Nach vorgenommenen Zählungen, so weit diese eben im Anstrichpräparat möglich waren, setzten

sich die Leucocyten in folgender Weise zusammen. Es fanden sich etwa

45 % oxyphile,
30 % basophile,
25 % Lymphocyten.

Die Trennung der basophilen Zellen war nicht exakt möglich.

Auch die Erythrocyten zeigten Veränderungen, die teilweise schon am Anfange dieses Abschnittes angegeben worden sind. Der Vollständigkeit wegen sollen sie nochmals citiert werden.

Ab und zu sieht man eine Zelle, deren Rand abgenagt aussieht und deren Conturen nicht scharf sind, aber dies sind nur Ausnahmen.

Auffällig ist der Umstand, dass mit steigender Vergiftung die Funktionsfähigkeit sich zweifellos vermindert. Um ein, dem Normalpräparat in Farbe analoges Präparat zu erzielen, musste länger gefärbt werden, so dass einige Male bis zu 1/2 Std. gebraucht wurde. Selbst dann war die Färbung nicht gleichmässig sondern zeigte conzentrisch um den Kern liegende Ringe von hellerer Farbe, aber ohne scharfe Grenzen. Auch die Kerne verhielten sich sehr variabel. Die Chromatinsubstanz ballte sich zusammen zu kleinen dunklen Punkten, die in dem auffallend hellblauen Kerne lagen. Ausserdem tratt noch eine Anzahl von Formen auf, die zweifellos pathologisch waren. Die Erythrocyten waren länger und schmaler, oder waren auch auf einer Seite etwas ausgezogen, als ob sie amoeboide Bewegungen gehabt hätten. Der Kern lag dann völlig excentrisch. Diese Exemplare fanden sich auch an Stellen, wo sie völlig isoliert lagen, so dass der Einwurf, es könnte sich um ein Kunstprodukt durch Seitendruck handeln, zusammenfällt. Man könnte diese Zellen als Poikilocyten bezeichnen. Merkwürdig war auch eine andere Form, deren Kern klein, strukturlos und intensiv dunkelgefärbt war, während die Zelle selbst sich weniger gefärbt hatte. Ausserdem kamen noch sehr grosse Erythrocyten vor, die 2—3 mal so gross als die normalen waren. Diese hatten einen grossen, runden, dunkelblauen Kern. Die Gestalt der Zelle war meist polygonal und ähnelte Pflasterepithelien. Man könnte sie als Makrocyten bezeichnen.

Eine direkte Degeneration von roten Blutkörperchen war jedenfalls an keiner Stelle vorhanden. Ebenso fand sich niemals schwarzes Pigment vor.

Die vorliegende Blutveränderung kann man als eine Art *Anaemie mit Leucocytose* bezeichnen. Welcher Art diese Leucocytose ist, kann nicht genau gesagt werden, da Angaben über die Pathologie des Hühnerblutes sehr spärlich sind. Da nun aber eine Vergrösserung der Lymphdrüsen nirgends gefunden wurde, die Milz nur in einem Falle als Milztumor

angesprochen werden konnte, so blieb *als wahrscheinlicher Ursprungsort das Knochenmark übrig.* Um über diesen Punkt eine gewisse Sicherheit zu erlangen, wurde analog den Blutpräparaten Ausstrichpräparate von Knochenmark, welches aus dem zertrümmerten Femur entnommen war, gemacht, in Alkohol-Aether und mit Triacid gefärbt. Das Resultat war ein geradezu frappierendes Uebereinstimmen mit den typischen Blutpräparaten. Es ist also wohl anzunehmen, dass die Leucocytose mit dem Knochenmark in einem ursächlichen Zusammenhang steht. An diesen Punkt möchte ich noch folgendes anschliessen.

Nach ENGEL enthält die eosinophile Körnung kein Hämoglobin.

HEINZ sagt nun, dass bei Blutzerstörungen ein Teil der Zerstörungsprodukte im Knochenmark deponiert wird. Es ist dies der lösliche Teil, das Hämoglobin. Seiner Beschreibung nach enthält das Knochenmark des Huhnes hämatoblastisches und lymphoides Gewebe. Dieses letztere nun besteht hauptsächlich aus eosinophilen Zellen. Diese nehmen das Hämoglobin auf und zwar nicht als Pigment, sondern als Lösung. Die Zellen erhalten dann eine Grundfarbe, welche derjenigen der roten Blutkörper ähnelt, während die Granulationen dunkel gefärbt erscheinen. Er sagt noch, dass diese Aufspeicherung deshalb geschähe, damit bei der grossen Regeneration die anfangs hämoglobinlosen Erythroblasten das nötige Hämoglobin in nächster Umgebung vorfänden.

Resultate der Blutkörperchenuntersuchungen.

Die roten Blutkörperchen

1) nehmen an Zahl ab,

2) zeigen eine Abnahme des Hämoglobingehaltes,

3) zeigen Veränderungen der Form.

Die Leucocyten nehmen an Zahl zu.

An letzter Stelle soll noch die Pigmentfrage berührt werden. Ein Auftreten von Pigment ist von mir so gut wie nicht beobachtet worden. Nur in 2 Fällen fand es sich, wie schon angegeben, wurde und zwar einmal in der Milz un dann in einem Lebercylinder. Die Frage, ob über haupt und welches Pigment gebildet werden kann, ist also noch offen. Nach den von mir angestellten Versuchen ist eine Pigmentbildung nicht vorhanden.

IV. — Schluss.

In Bezug auf die klinischen Symptome der CS_2-Vergiftung ist etwas Neues nicht gefunden worden. Es lag ja auch von vornherein fern, dieses Kapitel breit zu behandeln, da geeignete neue Krankenberichte nicht zu

Gebote standen. Leider war es mir nicht möglich, die Krankengeschichte von 2 neuen Fällen von Erkrankung durch Einatmung zu erlangen, die während des Abschlusses dieser Arbeit in Leipzig vorgekommen sein sollen, ebenso von einem Falle in der Nähe van Riesa. Es wäre dies eine wertvolle Ergänzung der Arbeit gewesen.

Ueber zwei Fälle tödtlicher Vergiftung durch Genuss von Schwefelkohlenstoff berichtet Med.-Rath D^r VON BRUNN in Cöthen in der Zeitschr. für Med.-Beambte.

Ein junger Landwirth hatte behufs Vernichtung von Hamstern dem bei ihm beschäftigten Arbeiter eine mit Schwefelkohlenstoff gefüllte Bierflasche in dessen Frühstückstasche gesteckt. Bevor er den Arbeiter von dem Inhalte der Flasche zu benachrichtigen vermochte, war er abgerufen worden. Beim Frühstück findet der Arbeiter die Flasche, glaubt eine besondere Aufmerksamkeit resp. Liebesgabe seiner Frau darin zu erblicken und nimmt einen tüchtigen Schluck von den vermeintlichen Weissbiere. Ein herbeigerufener Arzt findet ihn bei klarem Bewusstsein, über heftige, brennende Schmerzen in der Magengegend und Uebelkeit klagend; auf seine Anordnung wird zunächst Milch verabreicht, um erbrechen zu bewirken, doch mit geringem Erfolge. Nach seiner Ueberführung ins Krankenhaus stirbt er daselbst noch in derselben Nacht.

Im anderen Falle hatte ein alter Mann gegen 7 Uhr Abends aus einer mit « Gift » signirten, neben der Pferdestallthür von den aus dem Felde zurückkehrenden Arbeitern deponirten, grossen Steingutflasche, in der er Schnaps oder Bier vermuthete, einen Schluck genommen, denselben aber, des schlechten Geschmackes wegen, angeblich sofort wieder ausgespieen mit den Worten : « Hintergeschluckt habe ich noch nichts ». Um den üblen Geschmack zu vertreiben, genoss er dann in der Schänke einige Schnäpse und später zu Hause auch Abendbrot. Kurz nach dem Essen stellte sich Erbrechen ein, welchem eine Ohnmacht folgte, aus der Patient nicht wieder erwachte; gegen 11 Uhr trat in tiefem Coma der Tod ein.

Die Tierexperimente, die in meinen Versuchen das einzige Studienmaterial waren, lassen deutlich die beiden Stadien der Excitation und der Lähmungen erkennen. Post mortem findet man allgemein die Erscheinungen des Erstickungstodes. Von den einzelnen Organen ist besonders die Leber ergriffen, die eine Schädigung des Parenchyms in Form einer vakuolären Degeneration zeigt.

Die Kerne der Leberzellen sind teilweise normal, teilweise mehr oder weniger stark alteriert. Einige sind bedeutend grösser, aber von derselben Struktur, wie die normalen, andre sind kleiner und intensiv dunkel

gefärbt. Da diese Dunkelfärbung wohl auf einem Zusammentreten der Chromatinsubstanz beruht, so kann man sie auf dieselbe Stufe stellen mit dem Zusammentreten des Chromatin in den Kernen der Erythrocyten. Beides werden wohl Degenerationsvorgänge sein.

Die Zerstörung in der Leber kann dann weiter gehen und die Gallengänge ergreifen. Wir finden dann darin Cylinder, die aus Kernen und Kernfragmenten von Leberzellen, Leucocyten und Gallengangsepithelien bestehen. Ausserdem ist wahrscheinlich noch Fibrin, Schleim und Blutreste vielfach darin enthalten.

Dass die Schädigung sehr schwer ist, beweist Folgendes :

In dem einen Präparat ist in eine grössere Vene ein Complex von Leberzellen geraten; es muss also ein Gefäss arrodiert sein. Die Leberzellen zeigten dabei noch relativ gut erhaltene Kerne. In den anderen Organen wurde übrigens von einer Leberembolie nichts gefunden. Nimmt man nun die Alteration des Leberparenchyms mit der Wucherung des interacinösen Gewebes zusammen, so kann man den Schluss ziehen, dass bei lang dauernden Vergiftungen eine Lebercirrhose die Folge sein kann.

In den *Nieren* tritt eine ziemlich leichte Nephritis auf. Wir finden an einzelnen Stellen und zwar besonders in den Sammelröhren hyaline Cylinder, die ab und zu Kerne enthalten. Da die Glomeruli und die Tubuli recti und contorti meist frei waren, so ist der Sitz der Entzündung ein ziemlich tiefer.

Im Gebiete des Magendarmkanals kann eine Entzündung auftreten. Besonders häufig wurde sie bei Kaltblütern gefunden. Es besteht dann meist ein ziemlich starkes Oedem der Submukosa.

Eigentümlich berührt es, dass die Milz so wenig Veränderungen zeigt. Wir fanden in einem Falle eine geringe Vergrösserung, in einem anderen eine Bildung von Pigment, das aber auch normal sein konnte. Andere Processe konnten nicht entdeckt werden.

Die Lunge zeigt ab und zu das Bild einer Pneumonie, deren Ursprung allerdings zweifelhaft ist. Wenn sie nämlich die direkte Folge der Vergiftung wäre, müsste sie stets gefunden werden, denn der Schwefelkohlenstoff passiert ja zum Teil die Lunge durch Ausscheidung in der Exspirationsluft. Dies beweist der mehrfach beobachtete Geruch der Exspirationsluft nach CS_2. Die Annahme einer sekundären Schluckpneumonie auf der Basis der Lähmungen gewinnt dadurch an Wahrscheinlichkeit.

Das Centralnervensystem erleidet eine Schädigung nicht genau bekannter Art, die eine Reihe von Lähmungen zur Folge hat. Diese betreffen

anfangs nur die Extremitäten, später die Atmung und zuletzt das Herz.

Bei einer direkten Einwirkung auf Nerven, wie sie durch die intramuskuläre Injektion eintritt, wird sowohl Muskelsubstanz, wie Nervenfaser geschädigt. Es erfolgt dann ein akuter Reiz mit rasch folgender Lähmung und zwar durch Zerstörung des Gewebes.

Nach Angabe von KÖSTER gehen die Nervenfasern durch fettige Degeneration zu Grunde. Diese sehr schwierigen Untersuchungen zu wiederholen, würde zu weit geführt haben; ausserdem hat KÖSTER seine Behauptungen einwandfrei bewiesen sowie durch eine Reihe von ausgezeichneten Abbildungen klargestellt.

Die Hauptveränderungen zeigt das Blut. Die Einwirkung ist eine direkte durch Aufnahme des injicierten CS_2 in die Lymphbahnen und dadurch in das Venensystem. In der Lunge wird dann ein Teil wieder ausgeschieden und hat so Gelegenheit im Rachenraum sich mit Speichel zu mengen und so den Magendarmkanal zu schädigen. Der Rest gelangt aus der Lunge dann in den grossen Kreislauf und schädigt dann auch die einzelnen Organe.

Man kann sich das Bild einer Vergiftung, von rein pathologisch anatomischen Standpunkte aus aufgefasst, etwa folgendermassen gestalten. Der Schwefelkohlenstoff gelangt stets in die Blutbahn. Bei dieser Gelegenheit werden nun die Erythrocyten angegriffen und zwar 1) gehen eine grosse Anzahl zu Grunde, 2) nimmt der Hämoglobingehalt der einzelnen, restierenden Blutkörper ab. Es geschieht dies ganz analog den Versuchen im Reagensglase. Die zugrundegegangenen Blutkörper hinterlassen als Restbestandteile die Schatten und das Hämoglobin. Dieses ist zugleich mit der von den erhalten gebliebenen Blutkörpern abgegebenen Hämoglobinmenge im Serum gelöst. Die Schatten verschwinden, ohne dass wir sagen können wie und wohin. Ebensowenig kennen wir den Ort, wo die Schatten entstehen, denn man findet sie nicht im circulierenden Blute. Den einzigen Anhaltspunkt bieten die Schollen in dem einen Lebercylinder, die zweifellos aus zusammengesinterten Blutkörpern bestehen. Diese haben aber noch einen grossen Teil ihres Hämoglobins. In den für diese Arbeit angefertigten Präparaten sind jedenfalls niemals typische Reste von roten Blutkörpern aufgefunden worden. Man kann sich den Vorgang dadurch verständlich machen, dass man annimmt, der Schwefelkohlenstoff wird sofort nach seiner Aufnahme in den Kreislauf von einzelnen Organen fixiert, (vgl. die Froschlebern). Dort schädigter nun wieder das durchpassierende Blut. Die dabei vernichteten Blutkörper werden gleich an Ort und Stelle festgehalten. Das gelöste Hämoglobin wird von

den Leucocyten, und zwar nach Angabe von HEINZ speziell von den eosinophilen aufgenommen und im Knochenmark deponiert. Dort dient es als eine Art Fond bei der Neubildung von Erythrocyten. Es ist also ganz plausibel, dass entsprechend der Stärke der Vergiftung eine Vermehrung der circulierenden Leucocyten auftritt, die erst dann geringer wird, wenn die Zusammensetzung des Blutes sich der Norm nähert.

Der nach der Vergiftung restierende Blutrest kann die Organe nicht in genügender Weise ernähren. Ausserdem haben die Blutkörper wahrscheinlich Veränderungen erlitten, die den Gasaustausch erschweren. Dies ist in erster Linie die Verminderung des relativen Hämoglobingehaltes, und eventuell auch eine Veränderung des zurückbleibenden Hämoglobins.

Die Organveränderungen können sowohl als primär als auch als sekundär entstanden aufgefasst werden.

Nehmen wir nun an, dass bei Gelegenheit der Blutschädigung sich ein Pigment bildet, so würden wir es in erster Linie im Blute selbst zu suchen haben. Dort ist niemals eine Spur gefunden worden. In zweiter Linie kämen dann die Organe in Betracht, die dazu bestimmt sind, die Blutzusammensetzung zu regulieren. Es sind dies hauptsächlich die Leber, die Nieren, die Milz, die Lymphdrüsen und das Knochenmark. Sämtliche Organe waren stets frei von Pigment, mit Ausnahme einer Milz, die aber keinerlei Rückschluss auf die Bildungsstätte des Pigments gestattet.

Zuletzt ist noch anzugeben, dass die Methämoglobinfrage in folgender Weise beantwortet ist.

Die Behauptung, dass CS_2 ein Methämoglobinbildner sei, ist eine irrtümliche. CS_2 besitzt im Gegenteil die Fähigkeit Methämoglobin in Oxyhämoglobin umzuwandeln. Es entsteht dabei ein Niederschlag, der aus einer noch nicht näher untersuchten Hämoglobinverbindung besteht, die sich in Schwefelammon löst und dann die Oxystreifen zeigt. Die umgewandelte Oxyhämoglobinlösung kann dann z. B. durch rotes Blutlaugensalz wieder in Methämoglobin verwandelt werden. Durch eine häufigere Wiederholung dieses Prozesses ist also die Möglichkeit gegeben, den jedesmal abfiltrierten Niederschlag in Summa zu erlangen, und die entstandenen Endprodukte des Prozesses näher zu untersuchen.

TAFELERKLÄRUNG.

Fig. 1. — BRAUER'*scher Cylinder aus der Leber von Versuch XLIII* (p. 181).

Der Cylinder besteht aus einer strukturlosen Grundsubstanz, in der sich verschiedene Arten von Kernen und mehrere wachsartige Pigment-

schollen befinden. Die Kernen gehören teils Gallengangsepithelien an, teils sind es Leberzellkerne und Rundzellen. Von einigen kann man den Ursprung nicht feststellen.

Das Leberparenchym ist etwas hyperämisch, doch ist dies in der Zeichung nicht ausgedrückt.

Fig. 2. — *Blut von Frosch X, Versuch XXXVIII.*

Das Serum ist leicht gelblich gefärbt.

Man sieht Leucocyten der verschiedensten Art, die sich besonders zahlreich an einer kleinen Luftblase vorfinden, ist in das Praeparat gekommen. An den nahen Blutkörperchen ist eine Veränderung nicht nachweisbar.

Fig. 3. — *Versuch XXVI. 4.*

Frischer Hühnerblut + CS_2 nach 36 Stunden mit Triacid gefärbt.

Man sieht deutlich, dass das Hämoglobin aus den Erythrocyten ausgezogen ist. Das Stroma derselben hat sich hellblau gefärbt.

Fig. 4. — *Huhn V* (p. 188). *Tag 18.*

Blut aus Kamm. 2 Std. Alkohol-Aether. Triacid.

Man sieht enorme Menge von Leucocyten. Am meisten fallen die oxyphilen Granulationen, die etwas über 1/3 der Gesammtzahl ausmachen, auf. Ausserdem sieht man noch 3 Gruppen von Lymphocyten. Der Rest lässt sich bei dieser Färbungsmethode nicht unterscheiden. Wie andere Färbungsmethoden ergaben, setzt er sich hauptsächlich aus basophilen Granulationen zusammen, unter denen die δ-Granulationen überwiegen. Wie weit die neutrophilen Granulationen mit ihrer feine Körnung beteiligt sind, war durch die angewandte Färbung nicht zu erkennen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. KOBERT, für die freundliche Unterstützung bei meiner Arbeit auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Fig. 1.

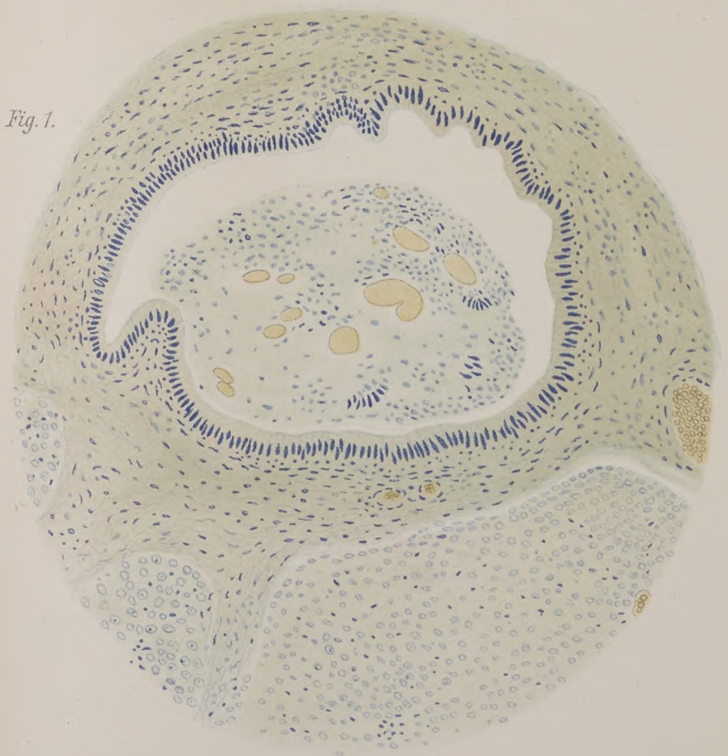


Fig. 3.

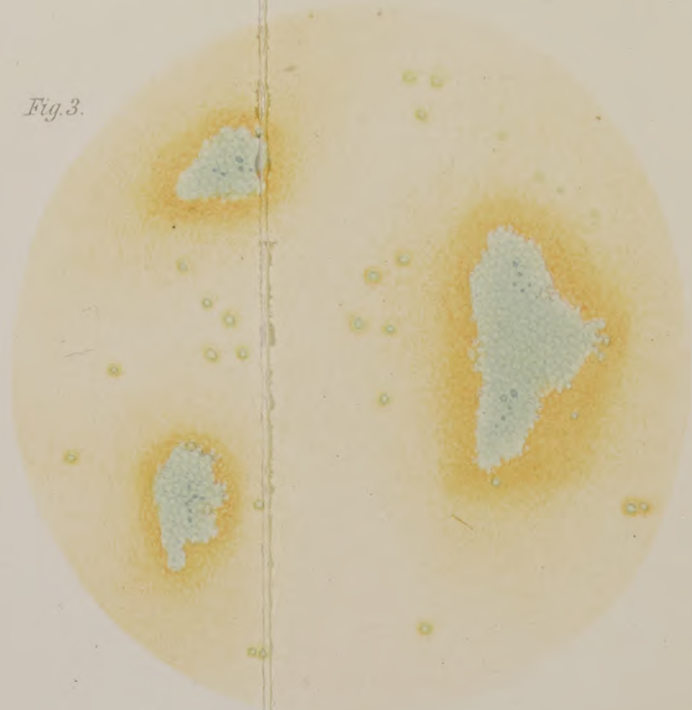


Fig. 2.

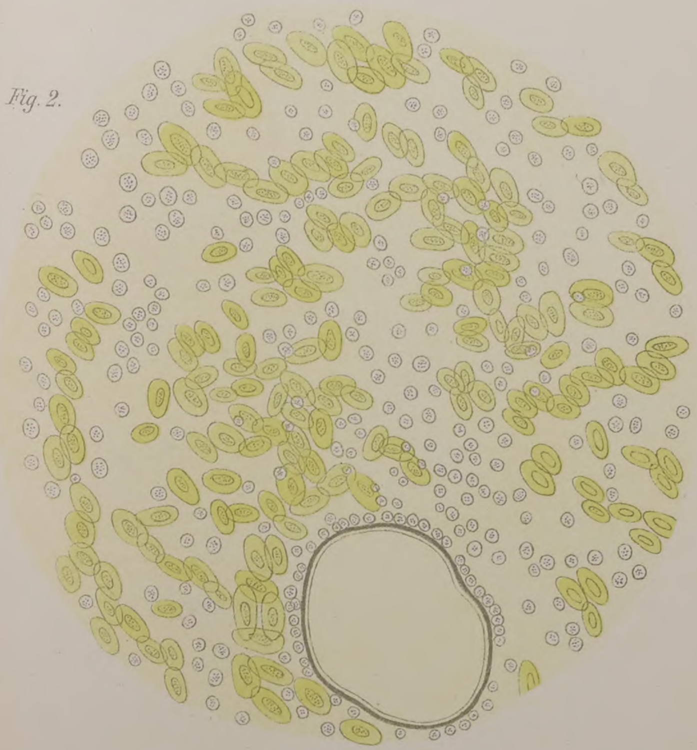
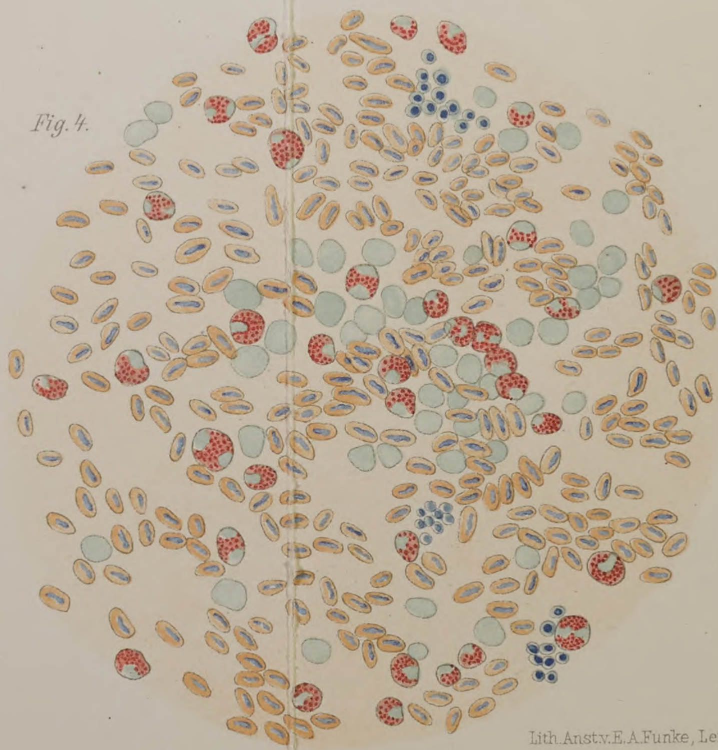


Fig. 4.



Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

Travail des Instituts de médecine légale et de thérapeutique de l'Université de Liège.

Recherches expérimentales sur la pathogénie de la mort par brûlure

PAR

LE Dr EUGÈNE STOCKIS,
Assistant à l'Université de Liège.

Introduction.

La pathogénie des phénomènes généraux que déterminent dans l'organisme des brûlures étendues de la peau, et qui aboutissent presque fatalement à la mort, est encore actuellement une question des plus obscures. L'intérêt qui s'attache à cette étude a donné le jour à une somme considérable de travaux, à des théories sans nombre, mais malgré l'accumulation des faits cliniques et des données de l'expérience, on ne connait que très peu de points établis d'une façon indiscutable.

Nous ne donnerons ici qu'un court exposé des hypothèses les plus intéressantes qui tendent à interpréter les causes de la mort chez les brûlés, et sur lesquelles nous avons à revenir dans le cours de nos recherches.

Sonnenburg(1) attribua d'abord la gravité des suites de brûlure au surchauffage du sang et crut pouvoir tirer cette conclusion thérapeutique que le refroidissement permettrait, en s'opposant à celui-ci, d'enrayer les accidents immédiats.

Or, si l'échauffement du sang est admissible chez des animaux à téguments minces, comme le lapin, ainsi que le disent Boyer et Guinard(2), chez la plupart des autres, et chez l'homme, les recherches de Lesser(3) et

(1) Sonnenburg : Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 1878, Bd. IX, S. 149; Deutsche Chirurgie, 1879, lief 14, S. 26.

(2) Boyer et Guinard : *Etudes et recherches expérimentales sur les brûlures*. Paris, 1893.

(3) Lesser : Virchow's Archiv, 1880, Bd. 80, S. 248.

de BUNZEL(1) en ont montré l'impossibilité; quant à l'influence du refroidissement chez un brûlé, les auteurs sont unanimes à admettre qu'il ne peut qu'aggraver le choc et hâter le dénouement.

Le choc nerveux fut incriminé de tout temps pour expliquer la mort rapide dans les brûlures; DUPUYTREN, dans ses leçons de clinique chirurgicale, appelait celle-ci une mort par excès de douleur. DUCURON, dans sa thèse, en 1830, parle de transmission de l'irritation douloureuse de la peau à tous les organes importants. WILKS(2), rapportant un cas de mort rapide par brûlure, l'attribue au choc subi par le système nerveux. HOLMÈS(3) cite « 68 observations de brûlures mortelles parmi lesquelles 9 fois la terminaison fatale relevait du choc nerveux ». ERICHSEN(4) émet la même opinion sur la cause de la mort des brûlés qu'il a observés. C'est encore SONNENBURG qui étaya cette théorie sur des données expérimentales : dans ce but il pratiqua des brûlures par l'eau bouillante sur les pattes postérieures de 2 séries de grenouilles; les unes intactes, les autres ayant subi la section soit de la moëlle dorsale soit des nerfs sciatiques et cruraux. A la suite de la brûlure, il constata chez les premières un affaissement de la tonicité vasculaire, le cœur se contractant énergiquement, mais sans effet utile; chez les grenouilles à conductions nerveuses sectionnées, la brûlure n'eut aucun retentissement sur la pression sanguine ni sur le cœur. Si, chez les grenouilles intactes, on pratique une ligature à la racine des membres postérieurs sans y comprendre les troncs nerveux, la tonicité vasculaire tombe néanmoins sous l'action de l'eau bouillante.

SONNENBURG observa constamment chez les animaux à sang chaud une élévation de la pression sanguine suivie bientôt d'une chute très profonde; chez les animaux à moëlle coupée, le niveau de la pression reste, au contraire, invariable; de plus les animaux ainsi opérés résistent à l'action même de plusieurs brûlures consécutives.

SONNENBURG explique ces faits de la façon suivante : la brûlure provoque une vaso-dilatation des vaisseaux périphériques, accompagnée bientôt d'une vaso-constriction dans le reste de l'arbre circulatoire, d'où élévation de la pression sanguine. Cette vaso-constriction résulte d'une excitation réflexe de la moëlle épinière, elle est suivie d'une vaso-dilatation généralisée de nature paralytique.

(1) BUNZEL : Arch. f. experim. Pathol., 1896, Bd. 37. S. 458.

(2) WILKS : Guy's Hospital Record, 3e série, t. VI.

(3) HOLMES : *A system of surgery*. Londres, 1883, I, p. 391.

(4) ERICHSEN : London med. Gazet, 1844, vol. 31.

Pour FALK (1), au contraire, le mécanisme de la baisse de pression n'est pas absolument le même; il admet que la vaso-dilatation qui suit la brûlure est directe et ne résulte pas de l'intervention des nerfs vaso-moteurs. Sous l'influence de l'échauffement de la peau, les vaisseaux périphériques se dilatent, provoquant ainsi l'affaiblissement mécanique du jeu du cœur et l'abaissement de température observé après les brûlures étendues.

Ces deux théories furent vivement combattues.

LESSER dénie toute signification aux expériences de section de la moëlle, de SONNENBURG. Il a vu, et le fait est confirmé par SILBERMANN (2), des chiens survivre parfaitement à des échaudements, bien qu'ils eussent la moëlle épinière intacte, tandis que quantité de lapins opérés moururent après l'action du bain chaud. Quant au fait que la pression ne s'élève pas chez les animaux dont la moëlle est sectionnée, LESSER y voit un fait physiologique banal : l'obstacle à la transmission d'un reflexe sensible.

L'hypothèse de FALK soutenue également par FISCHER (3), est également contredite par l'expérience; GOLTZ et TAPPEINER montrèrent que des soustractions sanguines importantes ne modifient ni la pression artérielle, ni la rapidité du courant sanguin dans les grosses branches de l'aorte. WORM-MÜLLER et LESSER démontrèrent expérimentalement la propriété du système circulatoire de s'adapter à des volumes très variables de contenu liquide. Enfin SONNENBURG fait remarquer que le refroidissement de l'organisme n'est pas une conséquence constante de la brûlure.

L'influence du choc fut encore admise par HÉBRA (4), KAPOSI (5), SEYDEL (6), THIELE (7), TSCHMARKE (8), FOLLIN (9) et MORTON (10), qui cependant ne l'appuyent d'aucun fait expérimental.

Que la brûlure de la peau soit capable de déterminer des troubles réflexes des principales fonctions vitales, c'est là un fait qui ne peut être mis en doute. Reprenant, en 1893, les travaux de BROWN-SÉQUARD (11),

(1) FALK : Virch. Archiv, 1871, Bd. 53, p. 27, et Arch. f. Anat. u. Phys., 1870, p. 374.

(2) SILBERMANN : Virch. Archiv. Bd. 119, p. 418.

(3) FISCHER : Lehrb. d. allg. Chirurg. Stuttgart 1887.

(4) HÉBRA : Allg. chirurg. Pathol. 1883.

(5) KAPOSI : Hautkrankheiten. 1893.

(6) SEYDEL : Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. 1891, p. 253.

(7) THIELE : Veröffentl. aus d. geb. des Militär-Sanitätswesen, 1893, Hft. 6.

(8) TSCHMARKE : Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 1897, S. 347.

(9) FOLLIN : Pathol. externe. I, p. 521.

(10) MORTON : Encyclopédie internat. de chir. 1883.

(11) BROWN-SÉQUARD : Soc. de Biologie de Paris. 1880, p. 235, 1881, p. 18, 1882, p. 28 et 91.

ROGER[1] montra que les phénomènes caractéristiques du choc nerveux peuvent être produits expérimentalement, par des excitations cutanées diverses, du moment qu'elles atteignent une certaine intensité; c'est ainsi qu'à ce point de vue, on peut comparer l'action des applications d'eau bouillante, d'eau froide et de chloroforme sur la peau.

Un grand nombre d'auteurs ont recherché les modifications qui se passent dans le sang des brûlés. Les uns — BARADUC, BÉRARD, TAPPEINER[2], HOCK[3], etc. ont signalé l'épaississement du sang par suite de la transsudation du plasma dans le territoire atteint; MAX SCHULTZE[4], le premier mit en évidence les altérations anatomiques des globules rouges — confirmées par PONFICK[5], SILBERMANN, PAWLOWSKY[6] SCHOLTZ[7], etc. LESSER insista sur les altérations fonctionnelles de ceux-ci, se basant sur ses expériences de transfusion de sang de chien brûlé à un chien normal et sur l'hémoglobinurie, symptôme fréquent des suites de brûlures. Pour LESSER la mort serait une véritable asphyxie, le nombre d'érythrocytes intacts étant tombé en dessous du chiffre nécessaire au transport de l'oxygène dans l'économie.

Pour d'aucuns il faudrait incriminer les embolies et les thromboses capillaires qu'ils décrivent et qui seraient provoquées, soit par les altérations globulaires (SILBERMANN) soit par l'accumulation d'hématoblastes (WELTI[8], SALVIOLI[9]), soit par la production exagérée de ferment fibrineux (FOA[10]). WERNICH admet le développement de bulles gazeuses dans le sang des brûlés, mais ce fait n'a pas été confirmé, pas plus que les embolies pulmonaires graisseuses décrites par CARRARA.

La suppression des fonctions cutanées, à la suite de brûlures étendues, même légères, joue un grand rôle dans nombre de théories. Quelques auteurs ont décrit des congestions viscérales (FOLLIN, CURLING, etc.) produites par l'abolition du fonctionnement de la peau, d'autres (KÜSS et DUVAL) mettent en cause la suppression du réflexe respiratoire — d'où

(1) ROGER : Arch. de physiol. 1893, p. 17.
(2) TAPPEINER : Centralbl, f. d. med. Wiss. 1881.
(3) HOCK : Wiener med. Wochenschr. 1893, nº 17.
(4) SCHULTZE : Arch. f. mikr. Anat. Bd. I.
(5) PONFICK : Berl. klin. Woch. 1876, nº 17, 1877, nº 47, 1883, nº 26.
(6) PAWLOWSKI : Intern. Congress zu Rom. 1894. (ref. in D. med. W. 1894. p. 64).
(7) SCHOLTZ : Münchn. med. Woch. 1900. p. 15, nº V.
(8) WELTI : In. Dissert. Zürich 1889. Centralbl. f. allg. Pathol. 1890.
(9) SALVIOLI : Archivio med. 1891, nº 12. — Virch. Arch. 1891. Bd. 125. p. 394.
(10) FOA : Revista sperimentale die freniatria et di med. legale. 1881, III.

disparition du « besoin de respirer » — d'autres enfin pensent que dans la peau échaudée il y a rétention de produits toxiques, formés normalement de l'organisme, qui doivent s'éliminer par la surface du corps; quant à la nature de ces produits, l'accord est loin d'être fait; ce sont, pour FISCHER, des acides gras, pour BILLROTH de l'ammoniaque; NUSSBAUM, AWDACOW(1) font intervenir les anthropotoxines de DUBOIS-RAYMOND, ou les substances diadermanes de FOLLIN.

Indépendamment de ces diverses théories, basées sur un défaut d'élimination de substance toxique destinée à être excrétée par la peau, substance formée normalement dans l'organisme, d'autres théories plus récentes — les *théories toxiques* proprement dites — admettent qu'il y a, dans la brûlure, intoxication par un poison anormal nouvellement fabriqué par l'économie sous l'action de la chaleur. Parmi ces théories, les unes sont de simples vues de l'esprit; d'autres, au contraire, se basent sur des faits expérimentaux, bien faits pour entrainer la conviction. Elles s'attachent surtout à expliquer les accidents de la 2me période — stade d'inflammation de DUPUYTREN — pendant laquelle les symptômes : apathie, somnolence, faiblesse du pouls et du cœur, hypothermie, dyspnée, vomissements, diarrhée, albuminurie, etc., ressemblent étonnamment aux signes d'une pyrexie d'origine infectieuse ou à une intoxication (AWDAKOW).

FRÄNKEL(2) fait jouer un rôle capital à l'obstruction des canalicules rénaux par des bouchons d'hémoglobine; il en résulterait un état urémique se traduisant chez un bon nombre de brûlés par une anurie persistante. Ce dernier symptôme n'est cependant pas général; il est clair néanmoins que la fermeture des émonctoires naturels, peau, reins, est de nature à produire certains des accidents graves des suites de brûlure, soit par rétention des déchets normaux de la nutrition cellulaire, soit par défaut d'élimination de produits toxiques anormalement formés dans l'organisme. C'est de ceux-ci spécialement que les théories suivantes vont se préoccuper.

Mentionnons en passant l'hypothèse de SCHJERNING(3), d'après laquelle les altérations des hématies mettent en liberté dans le sérum des sels potassiques dont la toxicité exerce rapidement ses effets. CATIANO(4) pense qu'un brûlé meurt intoxiqué par l'acide cyanhydrique; celui-ci se formerait

(1) AWDAKOW : Petersburg. med. Woch. 1876.

(2) FRÄNKEL : Deutsch. med. Woch. 1889, nº 2.

(3) SCHJERNING : Viertelj. f. gerichtl. med. 1884, p. 24.

(4) CATIANO : Virch. Arch. 1882, p. 345, Bd. 87.

à la suite de la décomposition par la chaleur du formiate ammonique existant dans la sueur; ce fait n'a jamais été démontré. REISS (1) aurait trouvé des bases pyridiques dans les urines de brûlés, et leur attribue le rôle essentiel dans la genèse des accidents mortels; or, les conditions nécessaires à la production de ces corps — distillation sèche des albumines — ne peuvent être remplies que dans des cas absolument exceptionnels, et de plus SPIEGLER (2) a recherché vainement les pyridines dans des cas de carbonisation intense des tissus.

Pour LUSTGARTEN (3) les suites de brûlure sont sous la dépendance de produits toxiques formés par l'action de certaines bactéries (proteus vulgaris) aux dépens des escharres cutanées en putéfaction, et qui peuvent être rangés dans la série chimique de la triméthylamine; ces substances auraient une action analogue à celle de la muscarine et leur antidote physiologique serait le sulfate d'atropine; rappelons à ce propos que HUTCHINSON (4) avait déjà en 1864 préconisé le traitement des brûlés par la belladone. Il est facile d'objecter à cette théorie qu'elle ne s'applique qu'aux accidents survenant après un laps de temps suffisant pour la décomposition septique des escharres; du reste, l'atropine essayée par d'autres cliniciens (KAPOSI) n'a pas donné les résultats qu'on serait en droit d'attendre d'un spécifique, d'un antagoniste physiologique du poison des brûlures.

Dans le même ordre d'idées, les travaux de KIJANITZIN (5) tendent à prouver la nature toxique des accidents de la 2me phase des brûlures; cet auteur s'est attaché à la recherche des modifications chimiques survenues dans le sang et les organes et accessoirement dans les urines chez les brûlés. Ses expériences ont porté sur le chien et le lapin échaudés à l'eau ou à la benzine. Les animaux étaient observés pendant une période consécutive allant de 1 à 15 jours; ceux qui présentaient les signes graves habituellement observés — apathie, somnolence, hypothermie, modification du pouls, crampes, hématurie — étaient sacrifiés par l'ouverture des carotides; le sang, recueilli en vases stérilisés, les viscères — cœur, poumons, reins, foie et rate — retirés rapidement de l'animal et réduits en pulpe, et enfin l'urine prise directement dans la vessie, étaient ensuite traités soit par la méthode de STAS-OTTO ou le plus souvent par la méthode

(1) REISS : Arch. f. Dermatol. 1893.

(2) SPIEGLER : Wien. med. Blätter. 1896, nº 17 et 20.

(3) LUSTGARTEN : Wien. klin. Woch. 1891, nº 29.

(4) HUTCHINSON : Medical Times 1864.

(5) KIJANITZIN : Virch. Arch. 1893. Bd. 131. p. 436. — Arch. de méd. experim. 1894.

de BRIEGER pour l'extraction des ptomaïnes. Par ce moyen KIJANITZIN serait parvenu à extraire une ptomaïne à laquelle il reconnaît les propriétés générales de cette substance.

Cette ptomaïne s'obtient le mieux d'après la méthode proposée par BRIEGER pour l'extraction de la pepto-toxine et qui comprend les opérations suivantes : extraction à 80° par l'alcool éthylique, évaporation, digestion dans l'alcool amylique, évaporation à sec, dissolution dans l'eau, purification par l'acétate de plomb basique dont l'excès est précipité par l'hydrogène sulfuré, purification par l'éther, etc.

Le poison obtenu ne se forme pas au cours des manipulations chimiques que l'on fait subir aux tissus, car le sang et les organes d'animaux sains traités de la même manière, ne donnent aucun produit semblable (1).

Les recherches toxicologiques faites avec cette ptomaïne sur la grenouille, le lapin et le chien, ont produit des troubles ressemblant à ceux qui s'observent chez les brûlés ; le poison porte son action sur le cerveau et le bulbe ; il détermine l'arrêt du cœur en diastole, mais on peut neutraliser ses effets cardiaques par l'administration d'une faible dose d'atropine.

Il provoque, en même temps, de la somnolence, un ralentissement de la respiration, de la diarrhée, des vomissements et une chute de la température.

Ses propriétés le font rapprocher du groupe de la cadavérine, de la muscarine, de la choline, de la neurine et de la peptotoxine, c'est-à-dire du groupe des produits qui se forment pendant le premier stade de la décomposition des albuminoïdes (BRIEGER).

KIJANITZIN fait la comparaison entre sa ptomaïne et la peptotoxine de BRIEGER, laquelle prend naissance dans la fermentation de la fibrine par le suc gastrique, et il établit ce fait que si la fibrine isolée du sang peut donner naissance de cette façon à une ptomaïne, le sang pris in toto peut, dans les mêmes conditions, produire une substance toxique très voisine (pour cela il chauffe du sang à 60°, puis le conserve à 37° in vitro, en présence de

(1) La ptomaïne en question est une substance amorphe, jaunâtre, ou jaune-brunâtre, à odeur âcre et désagréable, soluble dans l'eau et l'alcool, peu soluble dans la benzine et le chloroforme et insoluble dans l'éther ; elle précipite abondamment en rouge-brunâtre par l'eau iodo-iodurée et par l'acide iohydrique-iodé. Elle donne un précipité blanc abondant avec le sublimé, l'acide phospho-molybdique, l'acide phospho-tungstique, et le réactif de MEYER ; un précipité blanc rougissant à l'air avec le réactif de MILLON ; un précipité brun avec l'acide gallique. Elle colore : le réactif de FRÖHDE en violet-bleu passant au vert ; le réactif de MANDELIN en rose-violet passant au vert ; et la liqueur d'ERDMANN en un rouge qui vire au jaune.

ferments digestifs ou de bactéries putréfiantes; après 36 heures, il extrait par la méthode de BRIEGER).

Cette dernière constatation aurait été faite également par AJELLO et PARASCANDOLO (1) qui disent avoir extrait des tissus d'un animal brûlé, prélevés aseptiquement, une ptomaïne très toxique, qu'ils obtiennent aussi en exposant à la chaleur des muscles et du sang pris aseptiquement chez un animal vivant normal. En faveur de leurs idées, ils invoquent les recherches de TROJANOW (2), dans lesquelles la transfusion du sang d'un animal gravement brûlé à un autre animal, préalablement anémié par la saignée de la moitié de son sang, n'est suivie d'aucun trouble, résultat que les deux auteurs italiens expliquent en disant que la ptomaïne demande un certain temps pour passer dans le torrent circulatoire, et qu'au moment de la prise du sang chez les brûlés de TROJANOW, ce liquide en était encore vierge.

Si, d'après eux, on prélève du sang 12 heures après la brûlure, sa transfusion est alors mortelle pour un autre animal.

Une dernière expérience consiste à pratiquer une saignée assez abondante chez le chien, un jour après une brûlure assez grave; la plus grande partie du sang est alors extraite et remplacée par une égale quantité de sang de chien normal ou de sérum artificiel; le chien brûlé se remet parfaitement et survit à son échaudement, la transfusion ayant rendu à l'organisme des forces nouvelles et lui ayant permis d'éliminer par ses reins la ptomaïne dont il était imprégné.

D'autres auteurs sont partisans de cette théorie par intoxication ptomaïnique. AZZAVELLO (3) admet la formation d'une ptomaïne à l'endroit brûlé, et se base sur le fait que des injections de sérum physiologique lui auraient permis de conjurer les accidents de brûlure.

TOMMASOLI (4) aurait observé chez 10 chiens brûlés une survie de huit d'entre-eux, grâce à des injections quotidiennes de solutions physiologiques; le sang de chien brûlé administré à des chiens normaux, les tuerait infailliblement si l'on ne prend soin de pratiquer chez eux les mêmes injections curatives. Nous parlerons plus loin des effets produits par l'injection de sang d'animal brûlé, à des animaux sains, et nous verrons que nos recherches personnelles contredisent formellement l'idée d'une toxicité quelconque du sang d'animal échaudé. PARASCANDOLO (5) aurait

(1) Gazetta degli Ospedali, 1896, nº 83, p. 866.

(2) Diss. inaug., St.-Pétersburg, 1882.

(3) AZZAVELLO : Giornale ital. delle mal. vener., 1898, 113, II.

(4) TOMMASOLI : Monatshefte f. prakt. Dermat., 1897, p. 57.

(5) Arch. de physiol., 1898, p. 715.

trouvé dans le système nerveux central d'animaux injectés par la ptomaïne qu'il a décrite, avec AJELLO (loc. cit.), les mêmes altérations histologiques que celles qu'il rencontre dans l'organisme brûlé lui-même. Mais, comme nous le dirons plus loin, celles-ci n'ont rien de pathognomonique.

BOYER et GUINARD, dans le but de contribuer à éclairer la question de l'intoxication chez les brûlés, ont fait, à l'aide de la méthode de BOUCHARD, l'étude de la toxicité urinaire. Ils rapportent 5 expériences faites à l'aide d'urines d'homme ou de chien brûlé, et qui concluent à une augmentation du pouvoir toxique de l'urine.

Alors que l'urine du chien normal, disent-ils, est toxique pour le lapin à la dose de 293 c.c. par kilogr. de lapin (injection intraveineuse) après la brûlure, 135 c.c. suffiraient pour obtenir le même résultat.

Or, leurs expériences ne peuvent rien prouver en faveur de cette théorie. Les auteurs négligent, en effet, de nous dire quel était le poids du brûlé, la quantité d'urine émise, et sa densité ; ils parlent d'urines « un peu foncées » ou bien d'urines « assez peu abondantes et assez foncées en couleur ». On peut donc rapporter les résultats qu'ils ont obtenus, à une concentration plus grande de l'urine après la brûlure, dont il suffirait pour tuer le lapin, d'une dose moitié moindre que celle qui est nécessaire pour l'urine normale.

Il faut encore remarquer que dans leurs expériences, les animaux injectés meurent très rapidement, pendant l'injection même; or, on sait que presque tous les liquides, en réalité les plus inoffensifs, peuvent, lorsqu'on les introduit dans le torrent circulatoire, déterminer des accidents subits, ne fût-ce que par l'absence d'isotonie entre ce liquide et le sang. Nous n'attachons donc aucune valeur à ces recherches de la toxicité d'une urine injectée telle quelle, qui ne peuvent avoir de signification que si l'on isole les substances toxiques normales des urines, et si l'on ramène leur pouvoir osmotique à celui du sérum sanguin.

Nous aurons l'occasion de discuter ces théories, dans le cours de nos recherches.

I. — Etude graphique des troubles immédiats circulatoires et respiratoires consécutifs à la brûlure.

C'est à SONNENBURG (1) que l'on doit les premières recherches expérimentales sur les troubles que provoque la brûlure dans le mécanisme de la circulation sanguine.

(1) Loc. cit.

Dans des expériences sur la grenouille, il constata que l'échaudement des pattes postérieures produit un affaissement de la tonicité vasculaire, le cœur se contractant énergiquement, mais sans effet utile. Chez les animaux à sang chaud, il observa une élévation de la pression sanguine, suivie bientôt d'une chute très profonde. Voulant éliminer l'influence de la conduction nerveuse sur ce phénomène, il pratiqua des brûlures des pattes postérieures chez des chiens ayant subi la section de la moëlle lombaire, ou chez des grenouilles dont, ou bien la moëlle, ou bien les nerfs sciatiques et cruraux avaient été sectionnés au préalable. Chez tous ces animaux, la pression sanguine ne subit aucune variation. Il en conclut que la hausse initiale suivie de la chute de pression sont des phénomènes de nature réflexe, et correspondent à une excitation suivie d'une paralysie de la moëlle allongée. L'irritation intense des terminaisons cutanées de la région brûlée provoquerait une vaso-dilatation des vaisseaux périphériques, accompagnée d'une vaso-constriction dans le reste de l'arbre circulatoire, d'où élévation de la pression. Elle est suivie d'une vaso-dilatation généralisée, de nature paralytique.

Pour FALK (1), au contraire, la baisse de pression n'est pas de nature réflexe; elle est directe, provoquée par l'action de la chaleur sur les parois vasculaires elles-mêmes.

Dans ces recherches graphiques, nous nous sommes servis exclusivement, comme agent de brûlure, d'eau portée à une température élevée variant entre 95 et 100°, employée en aspersion ou sous forme de bain. Cette façon de procéder présente de multiples avantages sur les autres méthodes usitées par divers expérimentateurs; elle permet d'abord de doser, en quelque sorte, l'irritation produite, par évaluation de la température employée, de l'étendue de la région soumise à son action (chose impossible si l'on se sert de la brûlure par le thermo-cautère), et de la durée de l'application (facteurs que nous avons notés dans chaque cas). De plus l'échaudement par l'eau met seule en cause l'action de la température, alors que si l'on se sert d'autres liquides en ignition, (alcool, benzine, etc.) on introduit un facteur nouveau, (la composition chimique de ce corps, et son action sur la surface cutanée, à une température qu'il est difficile de fixer d'une façon précise) qui peut modifier les conditions de l'expérience.

Nos recherches ont été faites sur le chien et le lapin, fixés dans la position dorsale ou ventrale dans un support approprié.

Pour l'inscription des phénomènes graphiques, nous avons employé

(1) Virchow's Archiv. 1871, Bd. 53, p. 27.

pour la pression sanguine, le manomètre à mercure de Ludwig (1), et pour les mouvements respiratoires, soit le pneumographe de Knoll, soit la sonde œsophagienne, en rapport avec un tambour à levier.

Dans la relation de nos expériences, les mouvements respiratoires, le niveau moyen de la respiration sanguine et le nombre de pulsations sont comptés en 10 secondes, la pression est calculée en millimètres de mercure. Afin de nous rapprocher le plus possible des conditions ordinaires de la brûlure chez l'homme, nous avons d'abord opéré sans anesthésie.

Voyons quelles sont les modifications imprimées aux appareils inscripteurs par l'effet de l'aspersion d'eau bouillante chez l'animal normal.

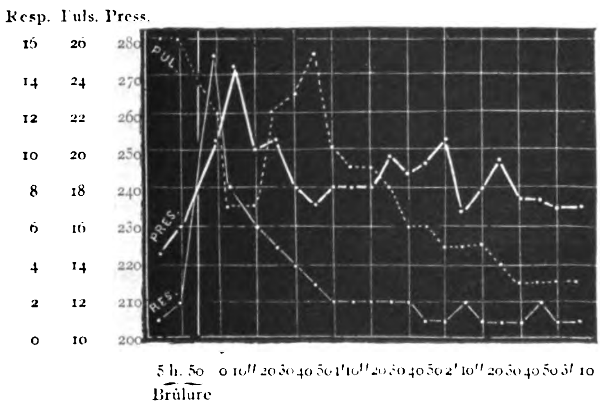


Figure I. — Brûlure chez un chien normal.

TABLEAU I.

Chien noir, 10 kilogr., non anesthésié.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
5 h. 50′	222	26	2
	228	26	2
Brûlure du train postérieur par aspersion d'eau à 98° :			
	252	22	15
	272	17	8
	250	17	6
	252	24	5
	240	25	4
	234	27	3
5 h. 51′	240	22	2
	240	21	2
	240	21	2

(1) C'est, en effet, la pression sanguine moyenne qui nous intéressait, bien plus que l'inscription exacte du pouls artériel que donnent seuls les sphygmographes.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
5 h. 51′	248	20	2
	242	18	2
	244	18	1
5 h. 52′	252	17	1
	232	17	2
	240	17	1
	248	16	1
	236	15	1
	236	15	2
	234	15	1
5 h. 53′	234	15	1

Au moment de la brûlure, et suivant de quelques secondes l'instant précis du contact de l'eau chaude, la pression sanguine s'élève brusquement pour atteindre bientôt un maximum et redescendre progressivement; elle reste encore pendant un temps variable — 1 à 2 minutes — au dessus du niveau de la pression normale, puis redescend progressivement et lentement, pendant plusieurs heures après la brûlure.

Pendant ce temps, l'activité cardiaque, elle aussi, s'est modifiée. Au moment de la brûlure, et pendant que la pression sanguine s'élève, le pouls se ralentit pendant un temps très court (10 à 30″), puis s'accélère en même temps que les pulsations deviennent plus amples; bientôt le nombre des pulsations diminue de nouveau, mais cette fois-ci lentement, et la courbe qui l'exprime, suit un mouvement de descente parallèle à celle de la pression moyenne.

De même que la courbe de la pression, la ligne des pulsations cardiaques descend très lentement pendant plusieurs heures, à un niveau inférieur au niveau normal antérieur à l'échaudement.

Il n'y a pas à ce moment, de modification de la formule normale des variations respiratoires de la pression sanguine. (Voir au chapitre suivant, les troubles bulbaires consécutifs aux brûlures.)

Du côté de la respiration, le même tracé montre, au moment du contact de l'eau chaude, une accélération énorme des mouvements thoraciques; les mouvements respiratoires se précipitent, leur amplitude va en croissant, la respiration est haletante, l'animal, à ce moment, fait des mouvements de défense énergiques et pousse des cris, dénotant une douleur intense.

Peu à peu la respiration se ralentit, tout en restant profonde pendant plusieurs minutes; il peut se produire dans certains cas, à la suite de ces inspirations violentes, une véritable période d'apnée après laquelle l'animal

se remet à respirer d'une façon moins précipitée. Nous reviendrons plus loin, dans le cours de ce chapitre, sur ces troubles de la respiration.

Quelle est l'interprétation des troubles si intenses de l'appareil circulatoire? Ils s'expliquent par une action réflexe, ainsi que le voulait Sonnenburg, des centres de la moëlle allongée. L'irritation violente des nerfs cutanés provoque une excitation suivie de parésie du centre vaso-constricteur et des centres moteurs du cœur.

Du côté de la pression, il y a d'abord excitation, puis parésie du centre vaso-constricteur de la moëlle allongée, amenant une courte vaso-constriction généralisée, puis une vaso-dilatation prolongée. L'expérience, renouvelée de Sonnenburg, de la brûlure chez un chien à moëlle cervicale coupée, le démontre clairement :

TABLEAU II.

Chien, 6 kilogr., morphine 10 centigr., chloroforme.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.
6 h.	154	12
Section de la moëlle cervicale :		
6 h. 03′	96	18
	92	18
6 h. 05′	94	18
Brûlure du train postérieur, eau 100° :		
	94	18
	96	18
	92	17
	92	17
	92	17
	92	17
	90	17
	90	17
6 h. 11′	86	16

La section de la moëlle, pratiqué au niveau de la région cervicale, a pour effet d'interrompre les 2 branches de l'arc réflexe : les fibres nerveuses sensitives venant du territoire brûlé, et d'autre part les fibres centrifuges vaso-motrices destinées au tronc et aux membres; raisons qui expliquent que dans ce cas, la brûlure ne retentit d'aucune façon sur la pression sanguine.

On peut se contenter de supprimer la conduction centripète de l'arc réflexe, en sectionnant, par exemple, la moëlle lombaire d'un animal dont on brûle ensuite le train postérieur privé de sensibilité. C'est ce qui a été fait dans l'expérience suivante, qui montre, en outre, que si l'on brûle

au-dessus de la section médullaire, là où la sensibilité est conservée, les phénomènes ordinaires apparaissent.

TABLEAU III.

Lapin, 2 kilogr., section de la moëlle dorsale.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
	102	36	6
7 h. 30′	102	36	6
	103	36	6
Brûlure des pattes postérieures (eau 98°) :			
7 h. 32′	103	36	6
	103	36	6
7 h. 33′	103	36	6
Brûlure du train antérieur :			
	110	36	6
	110	33	10
	121	30	20
	122	33	0
	116	40	6
7 h. 34′	112	40	3
	110	40	6
	111	40	6
7 h. 36′	111	40	5

L'excitation du centre qui préside à la tonicité vasculaire est du reste un fait banal à la suite d'irritations douloureuses des nerfs cutanés.

BOYER ET GUINARD(1) revenant sur les résultats que leur donne une étude graphique, très sommaire, du reste, des phénomènes de la brûlure disent ne pas être en mesure de nier que l'action immédiate de la chaleur sur les éléments contractiles des vaisseaux périphériques intervienne pour une certaine part dans la production de ces troubles. Nous pensons avoir fourni la preuve qui permet de trancher définitivement cette question.

Les modifications du calibre des vaisseaux sont donc bien de nature réflexe, et ne sont pas occasionnés ainsi que FALK le prétendait, de même que FISCHER(2), par une action directe, paralysante, de la chaleur sur la paroi vasculaire.

Les phénomènes qui se passent du côté du cœur reconnaissent, de leur côté, comme cause, l'irritation avec parésie consécutive des centres nerveux qui président au jeu de l'organe central : le centre modérateur, ou centre du vague, et le centre accélérateur. Leur excitation simultanée ne

(1) Loco cit. page 56.

(2) Lehrbuch der Chirurgie. 1887.

montre que l'action modératrice (BAXT, BOWDITCH). C'est ce qui se produit dans la brûlure : le pouls se ralentit brusquement; mais bientôt arrive la parésie du centre du pneumogastrique, tandis que le centre accélérateur en est toujours à sa période d'excitation ; le pouls s'accélère ; enfin survient la parésie de ce dernier, et le cœur se ralentit. Afin d'établir cette intervention simultanée des deux groupes nerveux qui ont l'activité cardiaque sous leur dépendance, et de fixer, d'autre part, l'influence qui revient à chacun d'eux dans les troubles observés, nous avons dissocié leur action, en employant la méthode physiologique usitée en ce cas, la section des pneumogastriques au cou.

TABLEAU IV.

Chien noir, 13 kilogr., non anesthésié.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
4 h. 50′	172	26	2
	154	16	2
	Section des pneumogastriques au cou.		
4 h. 51′	138	27	2
	162	29	2
	170	27	2
	150	28	2
4 h. 52′	138	27	2
	138	27	2
	138	27	2
4 h. 53′	Brûlure train postérieur (eau bouillante).		
	160	27	2
	200	31	10
	208	31	11
	160	26	5
	140	26	3
4 h. 54′	142	26	2
	152	26	2
	166	27	2
	168	28	2
	166	27	1
	170	27	2
4 h. 55′	168	27	2
	166	27	2
	167	26	1
	168	27	2
	169	26	1
	168	27	2
4 h. 56′	170	27	1
4 h. 57′	166	26	2

Nous voyons ici que le pouls, immédiatement après le contact de l'eau chaude, s'accélère brusquement, sans plus présenter le ralentissement initial caractéristique du « pouls du vague ». Cette accélération fait bientôt place au ralentissement caractéristique de la paralysie du centre accélérateur.

L'accélération du pouls, quelques secondes après le contact de l'eau chaude, reconnait donc pour cause, en même temps que la parésie du centre modérateur, l'excitation des nerfs accélérateurs, qui ne peut manifester son action qu'à la faveur de la disparition de l'influence prédominante du pneumogastrique.

Remarquons encore que l'accélération du pouls est immédiate et coïncide avec la hausse de pression, ce qui montre bien que le centre accélérateur est excité au même moment que le centre du pneumogastrique alors que dans les conditions habituelles, son action est annulée par celui-ci.

Si plusieurs heures après la brûlure, on fait l'étude graphique de la circulation, on constate que suivant la gravité de la brûlure produite, la façon de se comporter du centre vaso-moteur diffère.

Si la brûlure a été peu intense, la pression sera, le lendemain déjà, revenue à son niveau normal; si au contraire la brûlure a été très intense, très étendue, si l'animal en a été gravement affecté, la chute de pression qui a débuté après la hausse initiale est encore plus accentuée; la vaso-dilatation est excessive. C'est ce que montre le graphique de l'expérience suivante, dont nous avons repris un fragment 10 heures après la brûlure.

Du côté du pouls, ce graphique présente de plus un phénomène intéressant : 10 heures après la brûlure, le pouls est accéléré (24 pulsations par 10", au lieu de 18 avant brûlure). Cette accélération fait penser naturellement à une parésie du centre modérateur; pour vérifier ce fait, sectionnons les pneumogastriques; au lieu d'une accélération que nous donnerait la section des vagues chez l'animal normal, nous n'obtenons ici qu'un léger ralentissement des contractions cardiaques, dont le nombre passe de 24 à 22, 18 et 19, 21, 22, 19, 19, 19, etc., pendant que la pression sanguine baisse graduellement. Cet effet est dû à ce que le centre du vague peut encore être excité par le traumatisme de la section, mais que son action tonique est disparue. Nous verrons ce point de plus près dans l'étude des fonctions bulbaires chez les brûlés.

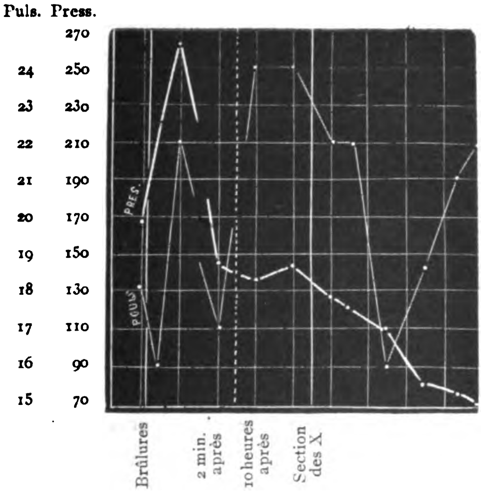


Figure II. — Effets de la section des pneumogastriques, 10 heures après une brûlure, chez le chien.

TABLEAU V (fig. II).

Chien rouge, 10 kilogr., morphine 0,08 gr.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations
	168	18
	Brûlure du ventre, eau 90°.	
30″	220	16
	264	22
2′ après	144	17
10 h. après	138	24
	Section des pneumogastriques au cou.	
	144	24
	128	22
	123	22
	110	18
	80	19
	76	21
	74	22

Dyspnée de chaleur. — Du côté de l'appareil respiratoire, les troubles occasionnés par la brûlure ne sont pas moins accusés. Le contact de l'eau chaude détermine une accélération considérable des mouvements respiratoires et l'amplitude de l'excursion pulmonaire est augmentée : l'expiration devient active, et la plume de l'enregistreur est projetée avec force dans son mouvement de va et vient.

Peu à peu, l'amplitude des mouvements diminue, la respiration se ralentit, en restant cependant toujours plus rapide que normalement

(tableau I); dans certains cas pourtant, cet accès de dyspnée est coupé brusquement par une phase de ralentissement excessif des mouvements ou même de leur arrêt, véritable apnée, sur laquelle nous reviendrons plus tard.

Cette dyspnée que provoque l'application d'une température élevée sur les téguments a été étudiée sous le nom de dyspnée de chaleur par différents auteurs, dont la plupart l'attribuent à l'action sur les centres respiratoires d'un sang échauffé par l'application du corps brûlant.

Le terme de dyspnée de chaleur (Wärmedyspnoe (1)) fut créé par ACKERMANN; il attribuait à ce phénomène une part importante dans la régulation de la température organique.

GOLDSTEIN (2) observa, en faisant circuler de l'eau chaude dans un manchon métallique autour des carotides, une accélération énorme des mouvements respiratoires.

RIEGEL (3) montre que la section de la moëlle cervicale inférieure empêche la production du phénomène.

SIHLER (4) reconnut à cette dyspnée une nature réflexe, et il en attribua l'origine à l'impression par la chaleur de la surface cutanée. Il obtint la dyspnée en appliquant de l'eau à 53° sur des plaies du cou du chien, et prétend que, dans l'expérience de GOLDSTEIN, la chaleur n'agit que sur les plaies opératoires. Cependant MERTSCHINSKY (5), GAD (6), ARNHEIM (7) obtinrent la tachypnée thermique en renouvelant l'expérience de GOLDSTEIN à l'aide de dispositifs excluant toute action de la chaleur sur les tissus, et ne permettant que le surchauffage des centres nerveux par l'intermédiaire du sang. CH. RICHET (8) précisa même les limites thermiques où apparaissent le trouble respiratoire en question; d'après ses recherches, ces troubles se montrent lorsque la température de l'animal arrive à 41°, ils atteignent leur maximum à 43°; cette polypnée — comme il les appelle — entraine la réfrigération de l'animal en augmentant l'exhalation de la vapeur d'eau par les voies respiratoires.

---

(1) *Die Wärmeregulation in höheren tierischen Organismen.* Deutsch Arch. f. klin. Med., 1866-67, t. II, p. 351.

(2) *Ueber Wärmedyspnae.* Inaug.-Dissert., Würtzburg, 1871, p. 156.

(3) *Zur Wärmeregulation.* Virchow's Arch., 1874, p. 396.

(4) *On the so called heat dyspnoe.* Journal of physiol., 1878, t. II, p. 191.

(5) *Beiträge zur Wärmedyspnoe.* Centralbl. f. Med., Wiss. 1882, n° 52.

(6) GAD: *Ueber Wärmedyspnoe.* Sitz. d. Wiss. Geselsch., Würtzburg, 1881, p. 82.

(7) *Beiträge zur théorie der Athmung.* Arch. f. Path. u. Phys., 1894.

(8) *Régulation de la chaleur par la respiration.* Soc. de Biol. 1894, p. 548; Acad. des sciences, 1887; Trav. de la laboratoire, 1893, I, p. 431.

Enfin ATHANASIU et CARVALLO (1) ont confirmé pleinement ces constatations; d'après eux, l'échaudement d'une grande partie du corps ne suffit pas à déterminer la polypnée, si l'on prend la précaution de refroidir en même temps le cou et la tête de l'animal.

Remarquons que dans la plupart de ces recherches, les animaux en expérience n'étaient pas soumis à une véritable brûlure, mais à un échauffement relativement lent, ce qui, évidemment, est de nature à modifier ces phénomènes.

Nous chercherons, en effet, vainement dans beaucoup de ces essais, la production de la dyspnée thermique dans le cas d'un échauffement brusque, subit, comme dans l'échaudement que nous avons employé.

Il apparait donc, que sous le nom de dyspnée de chaleur ou de polypnée thermique (de RICHET) on a confondu deux choses, analogues au point de vue symptomatique, mais absolument différentes dans leur pathogénie.

Rien ne nous empêche d'admettre une dyspnée de cause centrale, se produisant sous l'influence d'une élévation de température du sang circulant dans les centres nerveux.

Il resterait à prouver ici la possibilité de ce surchauffage du sang dans la brûlure de la peau, fait auquel, comme nous l'avons vu plus haut, certains auteurs sont tentés de rattacher la plupart des troubles graves consécutifs aux brûlures. Rappelons que SONNENBURG s'était fait, le premier, le défenseur de cette théorie, laquelle fut combattue surtout par LESSER. Plus récemment, BOYER et GUINARD, tout en repoussant la théorie du surchauffage, prise in toto, sont d'avis que l'influence de celui-ci, si elle n'est pas prépondérante, n'est pas non plus négligeable; « il est certain, disent-ils, que dans les conditions où une brûlure se produit, l'échauffement du sang est suffisant pour déterminer les troubles respiratoires enregistrés ». (Rappelons ici que d'après RICHET la dyspnée apparait entre 41 et 43°C.) C'est encore à l'expérience à nous renseigner sur cette question.

LESSER (2) dit avoir observé que la température du tissu sous-cutané au niveau du territoire brûlé de même que la température rectale peut s'élever chez le chien, de 1 à 2° au maximum, et cela pendant un temps très court à la suite de l'échaudement. FALK (3) aurait observé, également chez le chien, une élévation du thermomètre axillaire de 1/2 à 1° au maximum.

---

(1) Arch. de physiol., 1898, p. 94.

(2) Virchow's Archiv. Bd. 79.

(3) Virchow's Archiv. Bd. 53.

Chez le lapin, WERTHEIM (1) a trouvé sous la peau aspergée de térébenthine enflammée, une température de 70° C., s'accompagnant de la coagulation des albuminoïdes des téguments. Il semble évident qu'il existe, à ce point de vue, des différences entre les animaux de laboratoire.

Car, comme nous l'avons dit plus haut, si le surchauffage du sang est possible chez un animal comme le lapin, dont les téguments et les masses musculaires sont minces, et peuvent transmettre plus facilement par conductibilité une élévation de température qu'ils subissent; le même fait ne doit pas se passer chez le chien. Dans les mesures thermométriques que l'on veut pratiquer chez les animaux brûlés, il faut, du reste, comme l'a montré BÜNZEL (2), se mettre à l'abri des diverses causes d'erreur — agitation de l'animal, position horizontale prolongée sur la table d'opération, etc. — Chez le lapin, BÜNZEL a montré que l'échaudement des oreilles produit d'une façon certaine la tachypnée thermique; or, le sang qui a traversé les oreilles, retourne au cœur droit et avant de revenir par le cœur gauche dans les vaisseaux de la moëlle allongée, doit traverser la circulation pulmonaire. Dans ce long trajet il a eu le temps de perdre le léger excès de température qu'il aurait pu gagner dans les vaisseaux cutanés. Dans ses essais, le maximum d'élévation de la température rectale observé fut de 0°8.

Nous mêmes, dans nos recherches sur le chien, nous ne sommes jamais parvenus à noter la moindre élévation du thermomètre rectal pendant ou immédiatement après l'échaudement de la plus grande partie du tronc et des pattes postérieures, élévation qui fût imputable à la brûlure plutôt qu'à l'agitation extrême de certains de nos opérés pendant la brûlure ou même avant celle-ci, au moment où on les fixait dans l'appareil à contention.

Voici les protocoles de deux expériences relatives à cette question.

Expérience I.

Gros chien mâle, race commune, de 20 kilogr. attaché dans la gouttière de CL. BERNARD à 3 h. 10'. Un thermomètre très sensible, au 1/20 de degré, est introduit par une boutonnière de la jugulaire externe droite jusque dans le ventricule droit. Un thermomètre rectal.

A 3 h. 20'	T° du cœur.	T° rectum.
	38°7	38°5

Aspersion durant 25 secondes des pattes postérieures et de l'abdomen avec de l'eau à 95°. Agitations. cris.

(1) Wiener med. Wochenblatt, 1867, p. 144.

(2) Loco cit. page 458.

20 secondes après la fin de l'échaudement, les 2 températures n'ont pas varié, de même après 1 minute.

Au bout de 1 1/2 minute, le thermomètre du cœur marque 38°8, celui du rectum restant à 38°5.

10 minutes après 39°1 dans le cœur, 38°9 dans le rectum. (L'animal n'a cessé de s'agiter violemment pendant les 5 premières minutes.)

Expérience II.

Chien, 7 kilogr., mâle, chloroformé. Ce chien à fourni le graphique VIII, montrant un tracé typique de la dyspnée de chaleur. On applique un thermomètre anal, un autre est introduit dans le cœur droit, par la jugulaire.

	T° du cœur.	T° rectum.
A 4 h. 55′	37°9	37°4

Echaudement du ventre, du thorax et des pattes de derrière. Animal tranquille. Pas de modification appréciable dans le niveau des 2 thermomètres, observés 10 minutes encore après la brûlure.

Nous ne croyons donc pas à la possibilité d'un surchauffage, même léger, du sang agissant sur la moëlle allongée pour produire des troubles respiratoires aussi intenses, alors que sa présence serait à peine décelable dans le rectum. Il faut du reste remarquer ici, et l'inspection de tous nos graphiques permet de le constater, que la dyspnée débute presque immédiatement au moment du contact de l'agent thermique; parfois, il existe un léger retard — lorsque l'animal en expérience a été au préalable anesthésié — ce dont nous reparlerons plus loin. On ne peut donc plus supposer qu'en un temps aussi limité, et dans bien des cas pour ainsi dire nul, le sang, circulant dans le territoire échaudé, aurait pu parcourir le chemin énorme qu'il doit franchir avant d'arriver à la moëlle allongée et d'exciter celle-ci. Mais il est facile de fournir une démonstration directe de cette assertion, que ce n'est pas l'échaudement du sang qui produit la dyspnée de chaleur que nous avons obtenue dans nos expériences.

Nous avons dans certaines expériences destinées à élucider d'autres phénomènes intéressants des suites de brûlure, interrompu momentanément la circulation dans un territoire limité soumis ensuite à l'action de l'eau bouillante. Pour cela, nous avons pratiqué, soit chez le chien l'occlusion temporaire de l'aorte abdominale suivie de l'échaudement du train postérieur, ou la ligature, à la bande d'Esmarch, des 4 membres, suivie de leur brûlure, soit enfin chez le lapin la compression de la racine des oreilles et l'échaudement de celles-ci.

Nous avons pris, dans certains cas, une inscription graphique des troubles circulatoires et respiratoires. Nous donnons ci-dessous le protocole d'une expérience d'occlusion aortique.

TABLEAU VI.

Chien, 35 kilogr., morphine 0,30.

Temps	Pression sanguine en millim.	Respirations en 10 sec.
3 h. 15′	218	3
	208	0
	228	2
	212	0
	230	0
	230	2
3 h. 16′	202	3

Occlusion de l'aorte abdominale (ampoule de caoutchouc introduite par la carotide et gonflée d'eau.)

3 h. 17′	214	6
	266	12
	252	5
	240	3
	240	3
3 h. 19′	225	3
	116	3
	116	3
	222	1
	210	1
	198	0
2 h. 20′	212	0
	210	1
	210	1
	206	2
	202	1
	204	1
3 h. 23′	208	2

Brûlure train postérieur, eau 98°.

3 h. 24′	256	13
	310	11
	332	8
	322	6
3 h. 25′	327	5
	294	4
	285	5
	278	5
	278	4
3 h. 26′	266	4
	228	3
	226	2
	255	3

Temps	Pression sanguine en millim.	Respirations en 10 sec.
3 h. 26′	262	5
	244	3
3 h. 27′	234	2
	231	3
	186	2
	172	2
	162	2
	160	2
3 h. 28′	166	2
	170	2
	168	2
	170	2
	174	2
	168	2
3 h. 29′	164	3

Nous y voyons que malgré l'interruption des communications circulatoires entre la région brûlée et le reste du corps, la dyspnée de chaleur apparait, au moment même de l'application chaude. Cette expérience suffit à anéantir l'hypothèse du surchauffage du sang comme cause de tachypnée. A quoi doit-on alors l'attribuer? Après ce que nous avons vu précédemment de l'action de la brûlure sur les centres nerveux présidant au fonctionnement du cœur et des vaisseaux, il est rationnel, comme le fait remarquer Corin(1), d'admettre de même ici une excitation centripète du centre respiratoire, comme peut la produire l'irritation de tous les nerfs sensibles et en particulier du pneumogastrique.

Ainsi se trouve expliquée la précocité du phénomène et sa persistance dans le cas d'échaudement de parties exclues de la circulation, mais à conductions nerveuses intactes. (Dans les expériences dont nous venons de parler, l'intégrité de celles-ci, spécialement des fibres centripètes, nous était affirmée par les cris des animaux opérés; ce fait s'est présenté aussi dans le cas du graphique VI, où malgré une occlusion aortique de 7 minutes avant la brûlure, la sensibilité du train postérieur à la brûlure était parfaite, malgré les effets paralytiques habituels de l'occlusion de l'aorte abdominale sur le système nerveux sensitif des pattes postérieures(2).)

Si l'on supprime les conductions nerveuses centripètes, la dyspnée ne

---

(1) G. Corin : *Trav. physiol. appliqués à la médecine légale.* Arch. d'anthropologie criminelle, 1896.

(2) Cf. Colson : *Recherches physiologiques sur l'occlusion de l'aorte thoracique.* Travaux du Laboratoire de physiologie. Liège, 1890, T. III.

se produit pas. C'est ce que montre le graphique de l'expérience III dans lequel la brûlure des pattes postérieures du lapin à moëlle dorsale sectionnée n'est suivie d'aucun trouble respiratoire. SIHLER avait, de même, obtenu la disparition de la dyspnée par la section de la moëlle cervicale inférieure.

Nous pensons donc que, alors que le polypnée de RICHET et de GOLDSTEIN serait plutôt d'origine centrale, la dyspnée que nous avons obtenue par l'échaudement brusque est un phénomène réflexe, qui n'a rien à voir avec la question d'un échauffement — problématique — du sang. L'inspection de nos graphiques ne peut laisser de doute à cet égard.

L'expérience VII montre d'autre part que l'ablation des hémisphères cérébraux n'entrave en rien sa production.

TABLEAU VII.

Chien, 8 kilogr., chloroforme.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
5 h. 40′	132	21	2
	Enlèvement du cerveau :		
5 h. 45′	86	8	1
	86	5	1
	Brûlure eau 100°, abdomen et cuisses :		
6 h. 04′	90	7	1
	110	11	2
	130	11	9
	140	12	9
6 h. 05′	130	12	7
	120	12	7
	111	11	6
	112	10	6
6 h. 06′	104	10	5
	98	10	4
	102	10	5
6 h. 07′	102	10	5

Certains des tracés présentent une particularité intéressante que nous devons signaler dès maintenant.

Si l'on jette un coup d'œil sur le tracé de la respiration d'un graphique, pris pendant l'échaudement chez un chien profondément chloroformisé, on voit qu'au moment du contact de l'eau chaude s'établit une dyspnée de chaleur bien nette. Les ondulations de la plume reliée au pneumographe de KNOLL, par un tambour à levier retourné vers le bas (qui descend pendant l'inspiration et remonte dans la phase d'expiration) tout en devenant plus amples, descendent suivant une ligne courbe régulière et cela pendant une minute environ, pour remonter insensiblement à leur

hauteur antérieure en l'espace de 3 minutes. Au début de cette dyspnée donc, le mouvement d'expiration est moins profond que celui d'inspiration qui vient le couper avant qu'il ait atteint tout son développement; à chaque mouvement du thorax l'air s'accumule ainsi de plus en plus dans la poitrine, qui atteint bientôt les limites de la capacité pulmonaire.

Au bout d'une minute l'inverse se produit; à chaque mouvement respiratoire, les poumons se vident un peu de l'air qui les distendait; l'expiration se fait brusque, forcée, active, et la quantité d'air contenue dans l'arbre respiratoire redevient ce qu'elle était avant la brûlure, ce pendant que les mouvements des côtes et du diaphragme se calment de plus en plus, tout en restant néanmoins plus fréquents encore qu'à l'état normal.

Comment peut-on comprendre le mécanisme de cette dyspnée si particulière?

On sait qu'il existe, à côté des centres respiratoires principaux de la moëlle allongée constituant le nœud vital de FLOURENS, une série de centres accessoires dont l'excitation est suivie d'effets inspiratoires ou expiratoires.

CHRISTIANI, BROWN-SÉQUARD, LANGENDORFF, WERTHEIM ont montré l'existence de ces centres, grâce auxquels les irritations périphériques peuvent modifier le rythme respiratoire (PAUL BERT, ARLOING et TRIPIER).

S'agit-il ici d'une prédominance de l'excitation, ou plutôt de l'excitabilité des centres d'inspiration, laquelle fait place, au bout d'un temps assez court, à leur parésie?

C'est là évidemment une hypothèse qui s'accorde néanmoins avec ce que nous savons des effets variables au point de vue du rythme respiratoire, des diverses excitations cutanées.

L'inspection de la plupart de nos graphiques montre que le même phénomène se reproduit assez régulièrement. On pourra même le constater également chez les chiens à pneumogastriques sectionnés, ce qui montre que les nerfs et spécialement les fibres centripètes d'inspiration et d'expiration ne sont pour rien dans sa production et chez les chiens à qui on a pratiqué l'ablation des hémisphères cérébraux (les hémisphères ne contiennent pas en effet, de centres respiratoires).

Enfin on verra le même phénomène respiratoire se passer chez le lapin de la même façon que chez le chien.

Nous avons signalé plus haut la production, dans certains cas, rares il est vrai, d'une véritable période d'*apnée*, survenant peu après la brûlure, et succédant à une période de dyspnée semblable au début d'une dyspnée de chaleur. Cette « apnée de chaleur » peut reconnaître comme cause, soit

la ventilation pulmonaire exagérée de la période précédente de mouvements respiratoires énergiques, soit l'irritation même des nerfs cutanés.

La ventilation énergique du poumon est une des causes les plus fréquentes d'apnée, elle la provoque en occasionnant une artérialisation excessive du sang. (ROSENTHAL, PFLÜGER, LÉON FRÉDERICQ) lequel, privé de l'acide carbonique nécessaire à l'excitation continue des centres respiratoires, traverse ceux-ci sans plus les exciter. Nous n'avons évidemment pas affaire ici à cette cause. L'apnée dont il s'agit doit être identifiée avec le phénomène connu sous le nom d'*apnaea spuria*, (étudiée par KNOLL, GAD, etc.) qui consiste dans la suppression des mouvements respiratoires dûs à l'excitation du vague. Nous voyons en effet sur le tableau III, que la cessation de la respiration coïncide avec la période d'excitation du vague, caractérisée par le ralentissement du pouls. Nous n'avons jamais observé l'apparition d'apnée chez les animaux à pneumogastriques coupés. L'excitation du vague a donc prévalu dans ce cas-ci sur celles des centres respiratoires ; c'est lorsque l'inverse a lieu, ce qui se produit le plus souvent, que s'installe la dyspnée de chaleur que nous venons d'étudier.

D'après ce que nous venons de voir, l'irritation de la brûlure porte spécialement son action sur les centres nerveux présidant aux mouvements de la respiration, du cœur et des parois vasculaires, c'est-à-dire sur les centres bulbaires. On pourrait objecter cependant que la moëlle allongée n'est pas seule en cause et que les troubles observés ne se produisent que par le retentissement sur les centres inférieurs de l'activité des centres situés plus haut.

Il faut en effet remarquer, d'une part, que l'on a signalé dans l'écorce cérébrale et dans d'autres régions des hémisphères de multiples centres, en rapport avec le bulbe, et présidant soit aux battements du cœur (SCHIFF a montré l'existence d'un centre cortical accélérateur), soit aux mouvements respiratoires (centre cortical d'UNVERRICHT(1) et PRÉOBRACHENSKY(2)) soit à la tonicité vasculaire (BECHTEREW(3) STRICKKER(4), FRANÇOIS FRANCK(5) etc.)

---

(1) UNVERRICHT : *Experim. Untersuch. Ueber die Innerv. der Athembeweg.* Fortschritte der Medicin, Bd. 6, S. 409.

(2) PRÉOBRACHENSKY : *Ueber athmungscentren in d. Hirnrinde.* Wien. kl. Woch. 1890, 41 et 43.

(3) BECHTEREW-MISSLAWSKY : Neurol. centralblat, 1886.

(4) STRIKKER : *Ueber die Gefässnerven im Gehirn u. Rückenmark.* Wien. med. Jahrb. 1886, n° 1.

(5) FRANÇOIS FRANCK : *Infl. des excitations du cerveau sur l'app. circul.* Soc. de Biologie, CXII, n° 65.

D'autre part lorsqu'il est soumis au contact d'un agent thermique impressionnant ses fibres sensitives, l'organisme animal est secoué par des mouvements de défense qui témoignent d'une douleur intense, mouvements instinctifs de préservation mais dont la production est liée au fonctionnement, volontaire ou non, des centres nerveux supérieurs.

Il était intéressant, pour ces raisons, de voir quelle peut être l'influence de cette intervention sur les phénomènes qui se passent du côté des appareils enregistreurs.

Afin d'exclure la possibilité d'une activité réflexe de l'encéphale, nous avons eu recours à la destruction des hémisphères cérébraux. Pour cela, un chien est anesthésié par le chloroforme; à l'aide du trépan nous pratiquons au niveau des fosses pariétales 2 ouvertures aussi larges que possible dans la voûte cranienne. La dure-mère est incisée et ses vaisseaux liés soigneusement, afin d'éviter le plus possible une hémorrhagie qui troublerait les résultats.

Par une des ouvertures de trépanation on introduit alors une soude cannelée ou le manche d'un scalpel dans la direction de la protubérance, et l'on sectionne à ce niveau la masse cérébrale par un mouvement rapide de va et vient. On choisit pour cette opération un instrument mousse, afin de léser le moins possible de vaisseaux importants. On évacue alors rapidement, par les orifices de trépanation, la matière cérébrale, que l'on remplace par un tamponnement d'ouate modérément serré. Il nous a paru que cette opération constituait un traumatisme moins grand que celui qui résulterait d'une ablation plus large de la calotte cranienne donnant accès plus facilement à la région du 4e ventricule.

Les animaux ainsi opérés ont une pression sanguine inférieure à la normale et un pouls ralenti, signes d'une excitation permanente des vagues, dont il faudra tenir compte dans la suite.

Si l'on pratique l'échaudement, on voit se dérouler les mêmes phénomènes graphiques que ceux qui se passent chez l'animal intact, sauf pourtant certaines variations dues à l'excitation permanente des pneumogastriques.

On remarque d'abord l'absence du ralentissement initial du pouls, celui-ci étant très lent avant la brûlure; le pouls s'accélère avec la hausse de pression, sans atteindre cependant le nombre de pulsations que l'on comptait avant l'ablation du cerveau (VII), l'excitation accélératrice ne parvient pas à vaincre l'excitation continue des centres modérateurs; et bientôt elle cède la place à la parésie et le pouls se ralentit légèrement.

Il est facile de montrer qu'ici l'excitation permanente du centre

modérateur domine la scène et influe sur les modifications du pouls; la section des pneumogastriques porte le nombre des battements cardiaques de 2 à 19 pendant que le manomètre remonte brusquement.

Du côté de la pression, la hausse initiale n'est pas aussi marquée que chez les chiens normaux.

Du côté de la respiration, la dyspnée de chaleur se montre encore avec les mêmes caractères que nous lui avons décrit plus haut.

Ces expériences démontrent donc bien l'origine bulbaire des troubles dont nous avons parlé jusqu'à présent.

Nous avons voulu enfin enrayer l'influence que peut avoir l'élément *douleur* sur la production des troubles circulatoires et respiratoires.

Si l'on se borne à sectionner la moëlle, comme l'ont fait SONNENBURG, LESSER et d'autres, on supprime non seulement toute sensation douloureuse, lorsque l'on provoque une brûlure de la région située en dessous de la section, mais aussi toute excitation centripète quelconque — excitation thermique dans le cas présent; — de même si l'on pratique la section des nerfs sensitifs de la région qui doit être échaudée.

Force nous est donc de recourir à l'anesthésie pour supprimer la conduction douloureuse.

L'idéal serait évidemment une anesthésie locale suffisamment profonde; malheureusement aucune des méthodes connues ne permet d'obtenir une insensibilité assez grande, une disparition absolument complète des sensations douloureuses, qui sont d'une intensité extraordinaire. Nous avons, dans cet ordre d'idées, essayé les injections sous-cutanées de chlorhydrate de cocaïne, ou d'eucaïne β qui ne nous ont donné aucune satisfaction. Nous avons expérimenté également les procédés plus nouveaux de la cocaïne en injection intrarachidienne (BIER(1), TUFFIER(2), etc.) ou épidurale (CATHELIN(3)) suivie de la brûlure du train postérieur; dans ces cas non plus, malgré la disparition de la douleur au pincement, à la piqûre, à la coupure, des téguments et des tissus profonds, nous n'avons pu obtenir l'abolition totale, absolue de la douleur de l'échaudement. Les graphiques que nous avons pris pendant ces diverses expériences sont absolument superposables à ceux que nous obtenons chez l'animal intact; nous en donnons un exemple dans le protocole suivant. (VIII.)

---

(1) BIER. (Presse médicale, 1901, nº 34) affirme que la sensibilité thermique disparait avec la sensibilité tactile, après la sensibilité douloureuse.

(2) TUFFIER : Presse médicale, 1901, nº 33.

(3) CATHELIN : Presse médicale, 1901, nº 48 et Soc. Biologie, avril-mai, 1901.

TABLEAU VIII.

Chien, 13 kilogr., rachicocaïne, 0,01 gr.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
8 h. 02′	168	12	2
	170	10	1
	Brûlure du train postérieur (eau 99°) :		
	234	10	9
	231	21	10
8 h. 03′	216	27	11
	183	24	13
	180	25	4
	176	21	2
	176	16	2
	171	14	3
8 h. 04′	177	12	3
	174	12	0
20 heures après	74	24	5

Nous avons alors utilisé l'anesthésie générale par le chloroforme et la morphine associés, et nous sommes parvenus à une insensibilité suffisante, caractérisée par l'absence de cris, de mouvements de défense et de fuite. Mais pour obtenir ce résultat, il faut employer des doses considérables d'anesthésique et pousser la chloroformisation jusqu'à sa période ultime, celle qu'il serait dangereux de dépasser en même temps que de prolonger; c'est dire que l'on aboutit ainsi à une intoxication grave des centres nerveux, laquelle retentit naturellement sur le fonctionnement de ceux-ci, et sur leur façon de réagir vis-à-vis de l'agent thermique employé.

Le tableau suivant (IX) nous montre l'inscription d'un échaudement pendant une narcose chloroformique profonde, chez un animal morphiné au préalable.

TABLEAU IX.

Chien, 7 kilogr., morphine 0,12 ; chloroforme.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
4 h. 20′	174	14	1
	Brûlure 100° du tronc :		
4 h. 21′	184	16	10
	178	14	11
	176	12	10
	174	11	10
4 h. 22′	174	16	9
	172	24	9
	172	27	7
	176	27	7

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
	190	26	7
	192	27	7
4 h. 23′	190	24	5
	194	22	5
	194	19	3
	190	17	3
	190	16	3
	192	16	2
4 h. 24′	190	14	2
	188	14	3
	187	13	2
	184	13	2
	185	12	2
	186	11	2
4 h. 25′	184	12	2
	186	13	2
	184	12	1
	180	11	2
4 h. 26′	178	11	2

Ce tracé ne s'écarte des tracés de brûlure sans anesthésie que par la faible hausse de la pression sanguine, explicable par la diminution d'excitabilité des centres vaso-moteurs à la période ultime de la chloroformisation (1).

Les troubles apportés dans le fonctionnement des autres centres de la moëlle allongée ne sont pas modifiés, malgré l'absence de sensibilité à la douleur, malgré l'abolition des mouvements de défense.

Nous venons de montrer, en résumé, que lors d'une brûlure des téguments, il se produit des troubles extrêmement importants dans l'activité des centres bulbaires. Nous allons voir maintenant que ces troubles vont croissant après cette formidable excitation et qu'ils aboutissent à une déchéance profonde de l'activité de ces centres dont l'importance est cependant capitale pour le maintien de toutes les fonctions de l'organisme, en un mot, pour la vie.

(1) Voir CORIN : *Sur la physiologie des accidents produits par le chloroforme.* Annales de la Société de médicine légale de Belgique, octobre 1894.

II. Les fonctions bulbaires après la brûlure.

Si l'on reprend, chez les animaux échaudés depuis quelques heures, une inscription graphique de la respiration et du pouls carotidien, on constate bientôt que les suites de la brûlure varient, comme il fallait s'y attendre à priori, selon l'intensité de celle-ci.

Il arrive que une heure, déjà, après une brûlure légère (l'échaudement de l'extrémité des pattes postérieures, par exemple, chez un chien de forte taille), tout est rentré dans l'ordre; la respiration s'est calmée, la pression sanguine, primitivement descendue, est remontée progressivement à son niveau habituel, et le pouls a repris son allure normale. Cette suite de brûlure ne peut donc nous intéresser ici; nous aurons plus loin l'occasion de la retrouver au chapitre des altérations du sang chez les brûlés.

Mais envisageons le cas d'un échaudement intense et étendu, ayant amené des manifestations morbides immédiates très appréciables. L'expérience X nous donne un exemple de celles-ci; l'inscription commencée pendant la brûlure, a été continuée le lendemain, 17 heures après.

Le fait le plus saillant dans la partie du tracé pris 17 heures après la brûlure, est l'accélération considérable du pouls. Alors qu'avant la brûlure, le cœur fournissait 25 pulsations en 10″ (soit 150 à la minute), 17 heures après la brûlure il en donne 36 (soit 216 à la minute); la pression sanguine qui était avant la brûlure de 150 millimètres de mercure n'est plus maintenant que de 71 millim.

La respiration est très superficielle, et légèrement ralentie (24 au lieu de 30 par minute).

TABLEAU X.

Chien, 7 kilogr., chloroforme.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
	Avant le chloroforme :		
4 h. 30′	150	25	5
	Chloroforme :		
4 h. 50′	67	19	7
	Brûlure à l'eau à 95° du ventre et des cuisses :		
4 h. 55′	67	19	16
	75	23	20
	80	27	18
4 h. 56′	99	29	19
	101	29	18
	101	29	19
	101	29	20
4 h. 57′	99	28	22
4 h. 58′	114	28	23

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
4 h. 59′	105	24	17
5 h.	101	24	17
5 h. 01′	97	22	15
5 h. 21′	86	21	7
5 h. 31′	82	18	5
17 heures après	71	36	4

Considérons le tableau de l'expérience VIII que nous avons continuée 20 heures après une brûlure grave. Nous y voyons qu'après ce temps, la pression sanguine tombe de 168 millimètres à 74; le pouls, de 60 à 72 qu'il était avant l'échaudement est maintenant à 144.

Le phénomène le plus saillant est donc à côté de la chute de pression, l'accélération des battements du cœur qui s'accompagne d'une diminution très marquée de l'amplitude des pulsations.

Cette tachycardie est un fait régulier à la suite des brûlures graves; elle a été signalée, de tous temps et considérée — avec raison — comme d'un pronostic défavorable.

Quant à son interprétation, il faut ici encore admettre une diminution de l'action tonique du pneumogastrique.

Quel était l'état des centres bulbaires d'un animal échaudé depuis peu? C'est, comme nous l'avons vu, un état de dépression, de parésie du centre vaso-moteur (baisse de pression) et des centres régulateurs du cœur (vague et accélérateur).

Il nous sera facile de montrer expérimentalement que cet état ne fait que s'accentuer, dans le cas de brûlure grave qui nous occupe, et qu'il aboutit à une paralysie complète des fonctions.

Du côté de l'activité du pneumogastrique, plusieurs points intéressants se montrent à cette période.

Le graphique de l'expérience X présente cette particularité, que nous avons retrouvée souvent, que 20 heures après la brûlure, la formule des variations respiratoires du système cardiaque est renversée.

On sait que, chez un chien intact, respirant normalement, il y a une discordance absolue entre les variations de la pression carotidienne et respiratoire; la pression artérielle monte pendant l'inspiration, c'est-à-dire au moment où elle baisse dans les voies respiratoires (EINBRODT); pendant l'expiration au contraire, elle descend dans la carotide. LÉON FRÉDÉRICQ(1)

(1) L. FRÉDÉRICQ : *Contributions à l'étude de la fièvre traumatique chez le chien*. Académie de Med. de Belgique, vol. XVI, p. 106, 1882.

a montré que l'agent principal de la hausse de la pression artérielle pendant la phase inspiratoire, était l'accélération des pulsations cardiaques, et qu'il suffit de supprimer l'inégalité respiratoire du rythme cardiaque pour faire disparaître cette discordance entre les pressions artérielle et pleurale; on obtient ce résultat en paralysant les terminaisons cardiaques du pneumogastrique (empoisonnement par l'atropine) ou le centre modérateur lui-même (fièvre(1), saignée abondante(2)).

Dans ces conditions, la pression carotidienne baisse dans l'inspiration. G. Ansiaux (3) a signalé le même phénomène dans la mort par le froid. Polis (4) l'a trouvé également dans le stade clinique de la commotion cérébrale, et l'attribue à ce que, dans la commotion, les liens physiologiques qui unissent les divers centres de la moëlle allongée sont rompus. Il n'y avait, dans ce cas-ci, pas d'altération du tonus du vague. Quoiqu'il en soit la formule normale des variations respiratoires du rythme cardiaque étant renversée, on se trouve dans la même condition que chez le lapin, où il n'existe pas de tonus du pneumogastrique, la section de celui-ci n'entraînerait aucune accélération du pouls.

Dans notre graphique, ce renversement est manifeste. Quant au nombre de pulsations, il est le plus souvent égal dans les 2 phases respiratoires.

Ce phénomène est, dans la suite de brûlure, un phénomène tardif. Il est évidemment l'indice d'un état paralytique avancé du centre modérateur.

Ce qui le prouve encore, c'est qu'à ce moment la section des 2 vagues n'a plus d'influence sur le rythme du cœur.

Le graphique XI (voir la planche à la fin du mémoire, fig. III,) montre l'effet de cette section, 18 heures après une brûlure très étendue (face ventrale du tronc et pattes postérieures) chez un chien de 13 kilogr., non anesthésié. Il y a, ici encore, renversement du type des variations respiratoires du pouls. Au moment de la section des 2 pneumogastriques cervicaux, la pression monte dans la carotide, mais sans s'accompagner de modification, spécialement d'accélération du rythme cardiaque. La hausse de pression qui se produit ici doit, sans aucun doute, être attribuée à l'irritation traumatique des fibres centripètes des vagues, produisant une

(1) L. Frédéricq : Loc. cit.

(2) L. Frédéricq : *De l'action physiologique des soustractions sanguines*. Acad. de méd. de Belgique. Mémoires couronnés, 1886.

(3) G. Ansiaux : *La mort par le refroidissement*. Archives de Biologie, 1890, T.X, p. 151.

(4) Polis : *Recherches expérimentales sur la commotion cérébrale*. Revue de chirurgie, avril et août 1894.

légère et courte excitation du centre vaso-constricteur. Il se fait en même temps une excitation du centre respiratoire, d'où légère accélération des mouvements thoraciques.

Qu'à ce moment les terminaisons périphériques, cardiaques, des vagues soient paralysées, c'est ce que démontre la suite du même tracé, où nous avons excité le bout périphérique par des courants d'induction de la bobine de DUBOIS-REYMOND; la tétanisation des fibres centrifuges ne donne rien au point de vue du rythme du cœur (le passage du courant est indiqué par un signal électrique de MARCEL DEPREZ, intercalé dans le circuit primaire).

Ce tracé montre donc ce fait important, que 18 heures après une brûlure grave, les cellules nerveuses du centre du vague cardiaque, de même que leurs fibres centrifuges n'ont plus d'action sur le cœur, leur action tonique périodique est supprimée, et leur excitation par un courant faradique n'est suivie d'aucun résultat.

Mais le pneumogastrique contient en outre des fibres centripètes, qui, dans l'expérience précédente, avaient conservé une certaine excitabilité; ces fibres centripètes des vagues proviennent des poumons. Ce sont des fibres d'inspiration et d'expiration. A l'état normal, si l'on électrise par le courant induit le bout central du pneumogastrique, qui est en rapport avec la moëlle allongée, on provoque une stimulation des centres d'inspiration, soit une simple accélération des mouvements, soit un véritable tétanos du diaphragme.

Les fibres d'expiration sont moins nombreuses et leur action est moins puissante; pour faire apparaître leur fonctionnement et provoquer par la faradisation du bout central un arrêt expiratoire, il faut masquer celui des premières. LÉON FRÉDÉRICQ (1) a montré que l'intoxication par le chloral et l'acide carbonique jouit de cette propriété de paralyser les fibres d'inspiration (2).

HENRIJEAN (3) et d'autres, ont démontré par l'ablation des hémisphères que ceux-ci n'interviennent pour rien dans les effets de l'intoxication chloralique. FRÉDÉRICQ a obtenu le même résultat par le refroidissement

---

(1) L. FRÉDÉRICQ : *Sur la théorie de l'innervation respiratoire.* Bull. Acad. royal de Belg., 2e série, T. XLVII, n° 4, 1879.

(2) L. FRÉDÉRICQ : *Excitations du pneumogastrique chez le lapin empoisonné par CO^2.* (Travaux du laboratoire, Tome I.) (Confirmé par WAGNER et LANGENDORFF.)

(3) HENRIJEAN : *Sur les effets respiratoires de l'excitation du pneumogastrique.* Arch. de Biol., T. VIII.

local de la moëlle allongée(1). Ansiaux(2) a vu l'arrêt respiratoire se produire à une période avancée d'un refroidissement général mortel. G. Corin (3) a trouvé que toute une série de substances jouissent de la même propriété que le chloral : pyridine, paraldéhyde, croton-chloral, chloralamide, méthane, alcool éthylique, toutes substances narcotiques données à des doses toxiques, et amenant les modifications profondes dans la vitalité du bulbe. Polis(4) enfin a obtenu l'arrêt respiratoire au stade clinique de la commotion cérébrale.

Cela étant, rien de surprenant que nous observions le même phénomène plusieurs heures après la brûlure, dans cette période de dépression profonde devenant rapidement mortelle.

Le graphique XII de la planche (fig. IV) nous en donne un exemple. Afin d'éviter l'objection que l'on pourrait nous faire, se fondant sur les observations de Wedensky (d'après lesquelles les effets d'une courte tétanisation du vague différent suivant que l'excitation se produit au début d'une inspiration (diminution de profondeur de l'inspiration), ou d'une expiration (effet d'expiration) nous avons lancé le courant induit soit au début d'une phase expiratoire (I—II), soit d'une phase expiratoire (III), l'effet a toujours été le même dans les 2 cas et tous les tracés pris 20 heures environ après une brûlure grave montrent la constance du phénomène.

Tous ces faits que nous venons de signaler, (diminution ou abolition du tonus du vague, absence d'excitabilité de ses fibres cardiaques, renversement de son influence sur les battements du cœur, paralysie de ses fibres centripètes inspiratoires), montrent que dans les suites de brûlure grave, le pneumogastrique et son centre bulbaire se trouvent dans un état de dépression profonde, voisin de la paralysie la plus complète.

Le centre-vaso-moteur, de son côté, n'est pas moins atteint. La baisse de pression, parfois énorme, que l'on constate déjà le lendemain d'une brûlure étendue, en est un signe évident.

Nous voyons, dans l'expérience IX, par exemple, la pression moyenne tomber, de 170 millim. avant la brûlure, à 74 millim. 20 heures après. Cette baisse de pression est le résultat d'une vaso-dilatation généralisée ; les

(1) L. Frédéricq : *Excitation du pneumogastrique chez les animaux à bulbe refroidi*. Arch. für Physiol., 1883, suppl. Hft., p. 59.

(2) G. Ansiaux : Loco cit., 4. 43.

(3) G. Corin : *Contributions à l'étude des fonctions respiratoires du nerf vague*. Bull. Acad. royal de Belg., 1891, 3e série.

(4) Loco cit, p. 43.

caractères du pouls (mou, dépressible) sont encore un signe extérieur de l'hypotension artérielle.

La façon dont un animal, brûlé depuis plusieurs heures se comporte vis-à-vis de l'asphyxie, montre expérimentalement l'état de déchéance du centre vaso-moteur.

Le tableau XIII reproduit les phénomènes, graphiques de l'asphyxie vulgaire — par occlusion de la trachée — chez un chien normal.

TABLEAU XIII.

Chien de 10 kilogr.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
3 h.	119	21	1
	Occlusion de la trachée :		
3 h. 01′	123	21	0
	154	21	1
	191	15	1
	205	20	2
	202	19	2
	216	20	2
3 h. 02′	205	19	3
	193	17	4
	205	21	2
	190	21	1
	190	20	0
	170	20	0
	153	20	1
3 h. 03′	138	20	1
	125	20	2
	110	19	0
	96	19	0
	80	15	0
	68	14	0
3 h. 04′	57	14	0
	48	15	0
	39	15	0
	34	15	0
	26	15	0
	20	13	0
	11	12	0
3 h. 05′	11	12	0
	0	0	0

Les troubles de l'asphyxie débutent chez celui-ci par un stade de convulsions; il y a propagation des secousses respiratoires à tous les

muscles du corps; au bout d'un certain temps (1 à 1 $^{1}/_{2}$ minute) les mouvements thoraciques se calment, deviennent de plus en plus superficiels et s'arrêtent, 2 à 3 minutes avant l'arrêt du cœur.

Du côté de la circulation, la pression artérielle s'élève brusquement (excitation du centre vaso-moteur) pour redescendre régulièrement depuis le moment de l'arrêt respiratoire jusqu'à la mort (paralysie progressive du centre vaso-moteur). Le centre du nerf vague est de même excité (Traube), puis paralysé, comme celui des accélérateurs, d'où ralentissement ou accélération du cœur — suivant la prédominance de l'excitation d'un des 2 centres sur l'autre — influençant la marche de la pression sanguine.

Bien différents sont les phénomènes de l'asphyxie dans un organisme modifié au point de vue bulbaire par une brûlure grave. Dans les stades les plus avancés des suites de la brûlure, la fermeture de la trachée ne produit plus aucune modification dans le fonctionnement des centres. La pression sanguine baisse graduellement, sans présenter la hausse initiale ordinaire. Dans les périodes moins avancées, on obtient des phénomènes intermédiaires. Le diagramme XIV (fig. V) donne le tracé de l'asphyxie vulgaire chez un chien brûlé gravement depuis 26 heures.

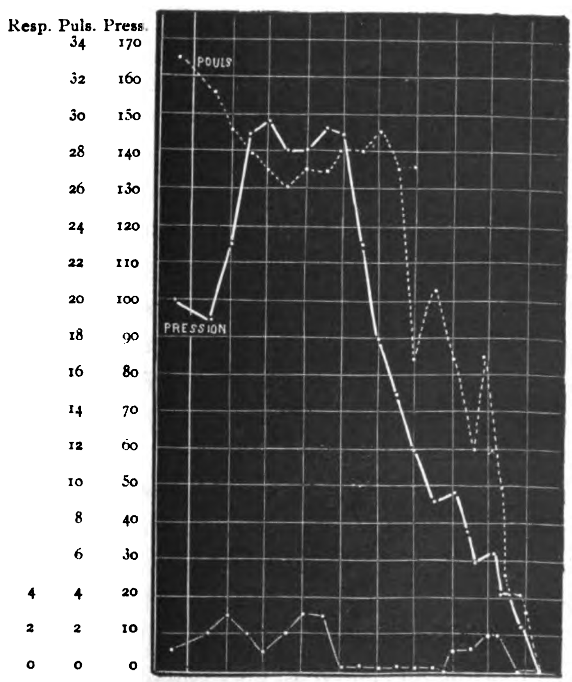


Figure V (Expérience XIV). — Phénomènes graphiques de l'asphyxie chez un chien brûlé depuis 26 heures.

TABLEAU XIV.

Chien, 14 kilogr., brûlé 26 heures auparavant.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
6 h	100	33	1
	Occlusion de la trachée :		
6 h. 01′	96	31	2
	116	29	3
	147	28	2
	149	27	1
	140	26	2
6 h. 02′	140	27	3
	147	27	3
	146	28	0
	114	28	0
	90	29	0
	75	27	0
6 h. 3′	60	17	0
	46	21	0
	48	11	0
	38	12	0
	30	17	1
	32	10	1
6 h. 04′	33	5	1
	21	4	2
	21	4	2
	14	3	0
	Mort 0	0	0

Ce tracé montre les particularités suivantes :

Du côté de la respiration, tout se borne à une légère accélération, pendant la première période, celle qui représente le stade de convulsions. Les convulsions font complètement défaut; dans l'état où se trouvent les centres bulbaires, ils ont perdu assez de leur excitabilité pour ne plus réagir vis-à-vis de la privation subite d'oxygène, et ne transmettent plus aux centres moteurs l'excitation nécessaire à leur mise en action.

Du côté des effets vasculaires, la hausse de pression d'origine vaso-constrictive est beaucoup moins marquée qu'à l'état normal; de plus, elle n'est pas brusque, complète, dès les premiers instants, elle n'atteint son maximum qu'au bout de 1/2 minute, et de là redescend lentement jusqu'au moment où la respiration s'arrête, point à partir duquel elle précipite sa chute.

Quant à l'activité cardiaque, elle n'est guère modifiée au début; tout au plus aperçoit-on un très faible ralentissement du pouls (excitation légère du pneumogastrique) jusqu'à ce que la baisse de la tonicité vasculaire

entrave le jeu de l'organe central et amène son arrêt définitif. Dans les expériences d'asphyxie pratiquées peu de temps avant la mort, chez les chiens brûlés, nous n'avons pas trouvé d'ecchymoses sous-pleurales récentes; dans d'autres plus précoces, celles-ci étaient très nombreuses. Nous reviendrons sur ce point au chapitre des altérations du sang chez les brûlés.

La durée totale, de l'occlusion trachéale à la mort du cœur, est ici de 3 $^1/_2$ minutes.

De ce tracé se dégagent les conclusions suivantes : excitabilité moindre des centres vaso-moteur et respiratoire, parésie du centre du pneumogastrique, affaiblissement ou même abolition des excitations transmises aux centres moteurs présidant aux convulsions.

Il est semblable au tracé de l'asphyxie dans l'intoxication par l'alcool (1), le chloroforme, ou le chloral, dans la commotion cérébrale profonde (Polis (2)), en un mot, dans les états de dépression intense de la vitalité de la moëlle allongée.

Après avoir étudié l'activité des centres du cœur et des vaisseaux, il nous reste à voir ce qui se passe du côté du centre respiratoire. Les expériences d'asphyxie chez les chiens brûlés démontrent qu'après un certain nombre d'heures, ce centre perd une bonne partie de son excitabilité. L'amplitude des mouvements est d'ordinaire diminuée; ils deviennent superficiels; au point de vue du rythme, l'inspiration se prolonge, l'expiration se fait brève et forcée. D'après Küss (3) la respiration ne pourrait conserver son ampleur et son intensité normales que grâce à l'intervention de la volonté, parce que, d'après lui, la source cutanée du réflexe respiratoire a été supprimée et que l'action du nerf vague est devenue insuffisante pour provoquer l'action du système nerveux central.

Si ingénieuse que soit cette théorie qui attribue une importance capitale à la suppression des réflexes cutanés, tout ce que nous venons de voir des fonctions des centres respiratoires après la brûlure permet d'affirmer que la suppression de ces réflexes ne suffit pas à expliquer les phénomènes observés, dont la cause doit être cherchée dans une lésion centrale (4). Si

---

(1) Leontjew : *Ueber den Einfluss gewisser substanzen auf den verlauf der Erstickungstodes.* Virch. Jahrb., 1888, p. 423.

(2) Loco cit., p. 44.

(3) Küss et Duval : Cours de physiologie, p. 475.

(4) Quant à la suppression des reflexes cutanés, on ne peut guère en nier l'existence. Rappelons à ce propos que l'on signalé à la suite de brûlures graves, de l'anesthésie de la peau et des nerfs sensibles, et même des troubles moteurs (hemiplégie). (Duret. Gazette médicale, 26 janv. 1876.)

d'autre part, on admet avec la plupart des physiologistes que le réflexe respiratoire peut se passer jusqu'à un certain point du concours des excitations cutanées et fonctionne assez longtemps aux dépens du réflexe des pneumogastriques, les troubles apportés par la brûlure dans la production de celui-ci expliquent suffisamment les modifications d'amplitude et de rythme observés.

Si enfin, pour résumer en une expérience démonstrative, l'état fonctionnel du bulbe que nous nous sommes efforcés d'analyser pas à pas, nous échaudons un animal qui l'a été déjà plusieurs heures auparavant, nous nous apercevons que cet état est tel, que l'irritation extraordinaire qui a été capable de l'engendrer une première fois, n'est pour ainsi dire plus assez puissante pour réveiller les centres de la moëlle allongée de leur torpeur profonde, de leur paralysie croissante dont l'aboutissant rapide est la mort.

L'expérience suivante, XV, faite chez un lapin non anesthésié, 6 heures seulement après une première brûlure à l'eau bouillante des pattes postérieures et du bas-ventre, donne un tracé qui est une reproduction minuscule du tracé du premier échaudement; il se résume en ces 2 caractères : abolition de l'action du centre du vague, énorme dépression de l'activité des autres centres du bulbe.

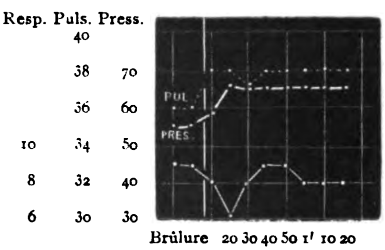


Figure VI. — 2e échaudement chez le lapin, 6 heures après un 1er.

TABLEAU XV.

Lapin, 3 kilogr., 6 heures après une brûlure à l'eau bouillante du train postérieur. Sonde aesoph.

Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
56	36	9
56	36	9
Brûlure (eau 98°) thorax et dos :		
59	36	8
68	36	8
67	38	6
66	38	8
66	37	9
66	38	9
66	38	8
66	38	8

CONCLUSIONS DE NOS RECHERCHES GRAPHIQUES.

De tout ce que nous venons de voir, il résulte qu'à la suite de brûlures graves, il s'installe dans l'organisme atteint, un processus de paralysie ou de destruction fonctionnelle de la moëlle allongée, caractérisé par une disparition de l'excitabilité des fibres nerveuses en relation avec elle et du tonus des fibres centrifuges, processus aboutissant à une terminaison fatale. Ces troubles si intenses sont le point de départ d'un complexus symptomatique spécial, qui a été connu et décrit depuis longtemps et auquel on a donné dans les temps modernes le nom de *shock*. Nous avons vu plus haut, que nombre d'observateurs l'ont incriminé dans le cas de mort rapide alors que les premiers (DUPUYTREN, DUCURON) mettent seule en cause la douleur violente ressentie; d'autres parlent d'ébranlement, de choc du système nerveux, qu'ils rattachent néanmoins à la souffrance du brûlé.

Nos expériences d'échaudement sur les animaux anesthésiés tendent à montrer cependant que la douleur n'intervient pas seule dans la production du shock de la brûlure, mais qu'il faut réserver un rôle, plus important peut-être encore, à la sensibilité thermique. Nous ne croyons pas que dans le cas qui nous occupe, celle-ci ne soit qu'une « forme de l'excitation douloureuse » et nous préférons admettre, sur la foi de nos recherches exposées plus haut, une différenciation plus nette des deux ordres de sensibilité.

Nos animaux morphinés, échaudés, en pleine anesthésie chloroformique, ne se différenciaient en rien, au point de vue de la gravité des suites de l'opération, de ceux qui avaient été brûlés dans toute la plénitude de leur sensibilité douloureuse; les phénomènes initiaux, seuls, étaient influencés dans une certaine mesure par l'action du narcotique sur les centres nerveux.

Il est facile de nous objecter que l'action déprimante du chloroforme — poussée très loin dans nos essais — s'est ajoutée à l'action de la brûlure pour épuiser le système nerveux des animaux. Or, c'est reconnaître là, une importance tout à fait spéciale aux sensations thermiques dont l'animal n'a pas eu conscience et qu'il n'a pas ressenties comme douloureuses, car la chloroformisation seule ne produit en aucun cas des troubles analogues à ceux que nous avons décrits.

Il existe donc un shock de brûlure chez les animaux anesthésiés.

Ce fait, du reste, n'a rien d'extraordinaire; on connait depuis longtemps le shock traumatique, nom sous lequel on a considéré pendant longtemps tous les états caractérisés par l'annihilation de certaines fonctions du

système nerveux, mais qu'il faut réserver(1) au retentissement sur celui-ci d'un ébranlement des nerfs sensitifs, conservant aux effets de l'irritation directe de ces centres, la dénomination de commotion cérébrale.

Ce shock traumatique qui présente les plus grandes analogies avec cette dernière au point de vue symptomatique, se produit dans les excitations les plus diverses de la sensibilité périphérique. Citons ici le shock expérimental produit par l'électrisation du bout central du nerf vague (2), le shock chirurgical consécutif aux opérations sur les os (PIROGOFF, JORDAN, etc.), sur le péritoine (GOLTZ, BROWN-SÉQUARD, TARCHANOFF, RICHET(3)), le shock dû aux traumatismes viscéraux (LONGMORE, BRYANT, LEWISSON, SIMIANOWSKY (4), etc.), ou enfin aux excitations cutanées; rappelons à ce sujet les recherches de ROGER, dont nous avons parlé plus haut, sur les effets de l'application du chloroforme, de chloral et d'eau placée sur la peau (5).

BROWN-SÉQUARD, à qui l'on doit d'intéressantes recherches sur l'inhibition, affirme que le shock, caractérisé par l'arrêt des échanges organiques, est un phénomène actif, dû à une inhibition réflexe des centres bulbaires, et non à une dépression paralytique de ceux-ci.

Que cette théorie puisse s'appliquer au shock suraigu mortel en quelques heures, c'est ce que l'on admet généralement. Mais dans le complexus morbide que nous avons envisagé, et que nous pourrions dénommer un « shock ralenti » les signes passifs de la paralysie bulbaire paraissent trop évidents et permettent de distinguer ce dernier état de tous ceux — et ils sont nombreux — que l'on a envisagés jusqu'à présent sous le nom générique et un peu vague de shock nerveux.

Ce shock suraigu peut être produit expérimentalement chez les animaux très sensibles — comme le lapin — par l'action d'un échaudement très intense et très étendu; on peut dans ces conditions voir la mort survenir immédiatement ou quelques minutes après, et l'on peut constater cette teinte rouge vif du sang veineux, sur laquelle ROGER attire l'attention, en la considérant comme caractéristique d'un arrêt instantané des échanges nutritifs.

Mais à part ces cas, qui peuvent naturellement se présenter chez l'homme, dans des conditions toutes spéciales, l'arrêt des échanges ne s'est

(1) POLIS : Loc. cit., p. 130.

(2) LAFFONT : Soc. de Biol., 1886, p. 141.

(3) Voir PIÉCHAUD : Thèse d'agrégation. Paris, 1880.

(4) Voir ROGER : Arch. de Physiol., 1893, p. 584.

(5) Voir ROGER : Loco cit., p. 17.

jamais marqué dans nos expériences précédentes, par un phénomène aussi saillant; quelques heures après la brûlure, le sang étant au contraire, même dans les artères, d'une teinte foncée, ce qui est dû, comme nous le montrerons plus loin, aux altérations propres du fluide sanguin; c'est un fait que nous avons constaté d'une façon constante, et qui frappe l'attention lorsqu'on ne le recherche pas.

Le shock, en un mot, que nous avons obtenu, se rapproche plutôt de celui de SONNENBURG que du choc nerveux des auteurs français.

Les symptômes — apathie, somnolence, indifférence au milieu extérieur — se rattachent tous à une diminution de l'excitabilité réflexe : les animaux sont comme sous l'influence d'un narcotique. Les sensations sont en grande partie abolies; la faim est disparue, et c'est à peine si le brûlé éprouve quelque soif.

A ces signes s'est ajoutée « l'hypothermie des brûlés » que nous examinerons de plus près.

Mais alors que pour SONNENBURG la paralysie vasculaire était seule en cause, nos recherches montrent que, vraisemblablement, toutes les fonctions vitales sont atteintes à la fois et toutes primitivement.

Mais il faut ici se poser une question importante : Ce processus de paralysie de la moëlle allongée est-il purement fonctionnel, et ne repose-t-il sur aucun substratum anatomo-pathologique?

Peu d'auteurs se sont occupés des lésions nerveuses que l'on peut rencontrer après la brûlure. Si l'anatomie pathologique des autres organes des brûlés possède déjà une littérature volumineuse, par contre celle des centres nerveux est une question encore neuve.

Nous ne considérons pas, en effet, comme suffisantes les observations de MIRTO (1) qui s'est, du reste placé dans des conditions défavorables pour cette étude, au point de vue qui nous occupe. Cet auteur a recherché, en effet, les modifications histologiques dans 2 séries d'échaudements : les uns très intenses de toute la surface du corps, amenant par un choc extraordinaire — choc de ROGER et de BROWN-SÉQUARD, dont il a été question plus haut à propos du lapin — la mort presque subite de l'animal — en moins de 1/2 heure dans tous les cas —; les autres très limités permettant aux animaux brûlés une survie de 7 à 10 jours.

Ces 2 délais extrêmes excluent la possibilité de la production du shock ralenti dont il est exclusivement question jusqu'ici. Ces expériences ne peuvent donc nous éclairer.

---

(1) MIRTO : *Sulle alterazioni del sistema nervoso, nella morte consecutiva alle estese scottature cutanee.* Giornale di Medicina legale, 1899, p. 241.

Remarquons cependant, à ce propos, que les résultats obtenus par cet auteur, paraissent au moins inattendus. Dans la première série de brûlures — pour ainsi dire foudroyantes — l'examen histologique (liquide de MÜLLER, méthode de MARCHI et de GOLGI) lui montre dans les cellules de la moëlle allongée et de la protubérance, le corps cellulaire finement granuleux présentant l'aspect de la nécrose de coagulation (désagrégation granuleuse de NISSL, chromatolyse), le noyau montre des contours indistincts et se confond avec le protoplasme cellulaire; les prolongements protoplasmiques ont une striation très peu apparente.

Les cellules de l'écorce cérébrale, de même que celles des ganglions spinaux et les cellules cérébelleuses de PURKINJÉ présentent un aspect analogue; dans celles-ci, la substance chromatique se trouve répartie à l'un des pôles de la cellule, fait comparable au « cantonnement de la substance chromatique » décrite par CORRADO (1), dans la mort par le courant électrique.

Ces constatations qui, du reste, demandent confirmation, s'expliqueraient dans ce cas, par la violence de l'irritation cutanée.

L'examen microscopique pratiqué dans la deuxième série d'échaudements, montre des désordres plus étendus de presque tout l'axe cérébro-spinal, et consistant dans les troubles propres à la dégénérescence atrophique des fibres nerveuses et à une sorte de tuméfaction trouble des éléments cellulaires. Ici, d'autres facteurs que le shock sont intervenus (survie de 7 à 10 jours) et nous ne pouvons utiliser les observations qui précèdent.

Un autre observateur italien, PARASCANDOLO (2), défenseur de la théorie de la mort par intoxication ptomaïnique, a trouvé chez des chiens morts 4 à 5 jours après une brûlure — par l'eau, la térébenthine ou l'huile bouillante — des altérations dégénératrices des fibres de la moëlle épinière et de la chromatolyse des cellules des centres nerveux; ces altérations n'ont rien de pathognomonique, et sont comparables à celles que divers auteurs ont signalées dans les maladies infectieuses.

Cet auteur n'a malheureusement pas examiné les centres de chiens morts plus tôt après la brûlure, avant que les complications — infectieuses ou autres — aient eu le temps de débuter. Pour ses lapins survivant de 6 à 9 jours, ces cas excluent à priori toute hypothèse de shock. D'autres observateurs (GOLDSCHEIDER et FLATAU, LUGARO) ont trouvé des altérations

(1) CORRADO : *Alterazioni delle cellule nervose nella morte per elettricita*. Annali di nevrologia. Anno XVI, fasc. VI.

(2) PARASCANDOLO : *Les altérations du système nerveux dans les brûlures*. Arch. de Physiol. 1898, p. 715.

histologiques analogues dans le système nerveux d'animaux soumis à un échauffement graduel dans un thermostat. Ces conditions d'expérience ne peuvent ici non plus, être comparées aux nôtres; nous n'insisterons donc pas sur les résultats qu'ils ont obtenu.

Quant à nous, l'examen histologique du bulbe chez les animaux en état de shock, ne nous a pas donné de résultats suffisamment caractéristiques pour nous permettre d'en tirer des conclusions générales. Il s'en faut en effet, que les altérations que l'on rencontre puissent être toujours considérées comme le résultat de cette cause morbide principale à l'exclusion des autres processus qui se passent dans l'organisme, qu'ils soient primitifs ou secondaires. Nous pensons qu'il faut être très réservé dans l'interprétation de lésions que l'on peut découvrir dans la plupart des états pathologiques. Nous ne connaissons pas davantage les lésions de la commotion cérébrale. En dehors des cas où elles font complètement défaut *(reine-commotion)* (1), on a signalé de divers côtés des lésions portant surtout sur l'appareil vasculaire (apoplexies capillaires de ROKITANSKY et LAUGIER (2), hémorrhagies traumatiques de DURET (3), apoplexies (tardives) traumatiques de BOLLINGER (4), sur lesquelles l'accord est loin d'être fait. Ces lésions vasculaires semblent bien, quant à elles, faire complètement défaut dans l'état de shock.

III. — Etude de la nutrition chez les brûlés.

§ I. ECHANGES NUTRITIFS.

D'après ce que nous avons vu dans le chapitre précédent, la brûlure peut entraîner une mort immédiate — cas rares — par un shock suraigu, ou permettre une survie dont la durée est variable. Dans les conditions où nous nous sommes placés pour l'étude graphique, les animaux succombaient dans un délai allant de 6 à 48 heures — le lapin résistant beaucoup moins que le chien aux suites du shock. Mais il arrive fréquemment que ce délai soit retardé, et que le brûlé survive un nombre bien plus considérable de jours.

Il s'établit alors une lutte entre la résistance de ses fonctions vitales et les causes qui tendent à la diminuer — l'une de celles-ci est constituée par

(1) *Note sur la localisation de la commotion cérébrale.* Acad. des sciences, 1867.

(2) FISCHER, KOCH et FILEHNE, WITKOWSKY, etc.

(3) *Etude expérim. et clin. sur les traum. cérébr.* Paris, 1878.

(4) *Ueber traumatische Spätapoplexie.* Festschrift zu VIRCHOW's 70 geburtstag II, p. 233. Cf. Gussenbauer (v. HOFFMANN-Lehrbuch der Gerichtl. med., 1889).

cet état de shock ralenti décrit plus haut, les autres sont de nature différente et seront exposées dans la suite. Il est dès lors intéressant de pénétrer dans l'intimité des réactions physico-chimiques, qui se passent dans son organisme, d'étudier les échanges nutritifs après la brûlure.

Pour ce faire, nous avons utilisé les méthodes permettant d'établir un bilan nutritif — dosage des éléments constitutifs des ingesta et des excreta — d'après les principes exposés par HENRIJEAN et CORIN (1).

Nous nous sommes servis exclusivement de chiens; les lapins présentant l'inconvénient signalé plus haut, de résister trop peu aux brûlures de moyenne intensité.

Chaque animal en expérience est comparé à un autre, servant de témoin, maintenu dans les mêmes conditions que le premier — au point de vue du régime — et conservé intact. Les chiens sont placés dans des cages spéciales permettant de recueillir, sans perte sensible, les urines et les fèces.

Le régime est composé de pain et de lait, en quantité calculée pour le maintien de l'équilibre nutritif.

Les urines sont examinées chaque jour au point de vue de la quantité, de la densité, de la réaction, et l'on y dose les chlorures, les phosphates et les matières azotées. Le dosage du chlore se fait à l'aide du nitrate d'argent avec, comme indicateur, le chromate potassique (MOHR); les phosphates sont titrés par le nitrate d'urane et le terme de la réaction marqué à la touche par le ferrocyanure de potassium ou la teinture de cochenille.

Quant à l'azote, nous dosons l'azote total par le procédé de KJELDAHL suivi de la décomposition du sulfate ammoniaque par l'hypobromite dans l'appareil de DUPRÉ.

L'urée s'évalue de même par ce dernier réactif après précipitation des autres corps azotés par l'acide phosphotungstique. Les corps alloxuriques (acide urique et bases aloxuriques réunis) sont dosés en bloc par l'oxydation, à l'hypobromite, du résidu urinaire, après précipitation de ces composés xanthiques par le nitrate d'argent. Nous avons, dans le début, dosé séparément l'acide urique par les procédés de LUDWIG-SALKOWSKY et de KRIEGER et WULF. Nous avons dû y renoncer dans la suite — malgré l'intérêt qui s'attache à la connaissance des proportions exactes d'acide vis-à-vis des bases xanthiques — à cause de la faible quantité d'urine dont nous disposions. Ces recherches mériteraient d'être faites chez d'autres

---

(1) HENRIJEAN et CORIN : a) *Recherches sur l'action physiol. et thérap. des iodures*. Arch. de Pharmacodynamie, 1896, vol. II. et b) *Quelques modifications des procédés applicables à l'étude des échanges nutritifs*. Id., 1899, vol. VI.

animaux de très forte taille, voire même chez l'homme — l'occasion nous a fait défaut de pouvoir exécuter ces dosages dans des conditions de précision suffisamment rigoureuse. La méthode de SALKOWSKY serait, nous semble-t-il, préférable, et en tous cas plus rapide.

Les matières fécales sont réunies par périodes de 3 jours, et analysées, après dessication, au point de vue du dosage de l'azote et des sels minéraux (chlorures, phosphates).

On établit, par l'addition de ces données, la valeur de l'excrétion journalière.

Les combustions respiratoires feront l'objet d'un chapitre spécial.

Quant au genre de brûlure employé, nous avons encore eu recours ici à l'échaudement par l'eau, pour les raisons que nous avons exposées antérieurement. Au début, nous avons, il est vrai, utilisé la brûlure par l'alcool, par le thermo-cautère, mais le résultat en est en tous points semblable à ceux que donne l'aspersion d'eau chaude.

Un des deux chiens en équilibre nutritif était donc soumis à un échaudement de moyenne intensité, les urines et les fèces émises au moment de l'excitation de la brûlure étaient réunies, pour l'analyse, aux excreta du matin du même jour; à partir de ce moment, ou bien l'animal brûlé était laissé systématiquement, de même que le témoin, en état d'inanition, ou bien on évaluait chaque jour la quantité d'aliments qu'il consommait, afin d'administrer le lendemain au chien témoin une ration égale. (L'anorexie est un symptôme fréquent chez les brûlés; elle est la règle chez ceux dont la survie ne doit être que de quelques jours.)

La détermination des variations quotidiennes de l'urine exige le plus souvent l'expression de la vessie, à cause de la paralysie vésicale qui ne tarde pas à se montrer; si l'on ne prend pas cette précaution, on s'expose à n'obtenir que des urines de regorgement, surtout dans la seconde moitié de la survie.

Nous ne donnerons pas ici la longue énumération de nos expériences. Chacun d'elles, du reste doit être, pour ainsi dire, interprétée isolément. Les conditions dans lesquelles se trouve, en effet, un organisme brûlé, sont extrêmement complexes. On verra par la suite combien les résultats varient avec les expérimentateurs, par suite évidemment de la diversité des conditions dans lesquelles les brûlés en expériences se trouvent placés. BOYER et GUINARD, ne disent-ils pas, en parlant de leurs résultats discordants (loc. cit. p. 144), que ceux-ci les engagent à être très réservés dans l'interprétation de faits qui pourraient varier « avec les conditions des malades? » A côté des effets du shock, d'autres causes pathogènes peuvent

intervenir, comme nous l'avons dit plus haut, et interviennent en réalité pour aggraver le tableau symptomatique.

Ces causes seront : ou bien des troubles digestifs(1) anorexie, vomissements, diarrhée — hémorrhagique(2) ou non — pouvant s'accompagner d'ulcérations duodénales (décrites en premier lieu par CURLING(3); des des troubles rénaux : anurie, hémoglobinurie, ou même de la néphrite (PONFICK(4), WERTHEIM, FRÄNKEL, etc.); des affections respiratoires: pneumonie (WILKS(5) pleurésie, etc.); ou enfin des troubles généraux tenant à l'infection septique des escharres — si difficiles à éviter chez les animaux de laboratoire — et aboutissant à une septicémie ou à une pyémie parfois très précoce. (LUSTGARTEN(6).)

A ces troubles, il faut ajouter les altérations physico-chimiques du sang et des parois vasculaires du territoire brûlé entrainant des thromboses, des embolies, des hydropisies localisées. Ainsi envisagé, l'organisme brûlé ne peut avoir, a priori, une nutrition identique dans tous les cas; c'est à cette conclusion qu'arrivent toutes les recherches de bilan nutritif que nous avons poursuivies. Nous en avons retiré, cependant la conviction que si l'on parvenait à déterminer exactement la part qui revient à telle ou telle altération anatomique ou fonctionnelle, à tel symptôme objectif ou subjectif, dans les variations quotidiennes des échanges, on arriverait à éclairer d'une vive lueur certains points obscurs de la pathologénie de la mort par brûlure(7).

Les circonstances ne nous ont pas permis de poursuivre jusqu'à présent nos investigations assez loin dans cette voie.

Quoiqu'il en soit, nous donnerons ici les résultats généraux que l'on peut attribuer au « shoc ralenti » d'une part, et d'autre part à cet ensemble de complications morbides surajoutées aux effets de celui-ci, et qui entraînent la mort dans un délai de quelques jours.

Un symptôme relativement fréquent dans les suites des brûlures est

---

(1) Attribués par certains auteurs (BERNARD, BARESSWILL) à une vicariance du tube digestif vis-à-vis des reins au point de vue de l'excrétion de l'urée.

(2) CUTHBERTSON : *A cas of ulceration of te duodenum after a burn.* (Med. Times 1867, p. 900).

(3) Med. Chir. transact (vol. 27, 1842, p. 260).

(4) Berlin. klin. Wochenschrift, 1876, p. 225.

(5) Guy's Hospital Report. (T. VI, 1860, p. 146.)

(6) New-York Record. 1891.

(7) La comparaison avec un animal témoin permet tout au plus, d'apprécier l'influence du régime.

l'*anurie*. Il se présente généralement immédiatement après et peut durer 24 à 48 heures. Cette anurie peut reconnaître différentes causes : on peut faire intervenir d'abord la chute de la pression sanguine générale. On sait, en effet, que la sécrétion urinaire diminue chaque fois que la pression artérielle baisse; elle cesse quand cette pression tombe en-dessous d'un certain chiffre — de 40 à 50 millim. de mercure; — mais d'autres facteurs peuvent intervenir, plus importants peut-être, dans la production de l'anurie : les altérations du liquide sanguin, dont il sera question plus loin, et d'autre part les troubles anatomiques du parenchyme rénal lui-même. Faut-il faire intervenir ici l'action inhibitrice exercée sur la sécrétion rénale par le pneumogastrique?

On sait, en effet actuellement, que le nerf vague contient des fibres centrifuges modératrices de la sécrétion rénale. Nous n'avons pas à discuter ici le mécanisme de l'activité de ces fibres; rappelons seulement que pour Corin (1), cette action suspensive du vague serait de nature vaso-motrice, mais que d'après les recherches récentes d'Anten (2), il faudrait plutôt admettre une action directe sur l'élément sécréteur. Les faits d'anurie réflexe connus aujourd'hui (3), peuvent faire penser à cette hypothèse; nous n'avons, quant à nous, jamais observé cette anurie chez les chiens, brûlés après la section des nerfs vagues cervicaux, qui nous avaient servi à nos recherches graphiques. Y a-t-il là simple coïncidence, c'est ce que nous ne pourrions dire actuellement, l'anurie n'étant pas un symptome constant dans les suites de brûlure, même grave. Nous aurons, du reste, l'occasion de revenir sur ce sujet au chapitre des altérations du sang. Nous traiterons au même endroit de l'hématurie qu'on observe très souvent chez les brûlés, et qui, elle, parait bien dûe aux modifications physico-chimiques du fluide sanguin.

L'examen des chiffres du bilan nutritif des chiens brûlés morts dans les 24 heures. (Tableaux I et II) montre les particularités suivantes : une diminution dans la quantité absolue de tous les éléments de l'urine, quantité, azote totale, urée, corps alloxuriques, chlorures, phosphates :

L'urine émise le lendemain de la brûlure est en petite quantité sa concentration assez forte, sa densité augmentée.

Dans les 2 cas, elle était colorée en rouge foncé par de l'hémoglobine

(1) *Contribution à la physiologie et à la thérapeutique du rein.* (Ann. soc. med. chirurg. de Liège, 1896.)

(2) Anten : *Action diurétique de la caféine.* Arch. intern. de pharmacodynamie, 1901, p. 480.

(3) Cf. Dieulafoy : *Pathologie interne.* 13me édit. T. III. p. 218.

en solution. Les brûlés ont refusé toute nourriture à partir du moment de l'échaudement. Sur les tracés où la survie a été de 2 ou 3 jours, les mêmes faits se reproduisent. Il y a parfois anurie le premier jour (III, VI) ou les 2 premiers (V).

Refusant tout aliment, les chiens voués à une mort rapide ne prennent qu'un peu d'eau.

Les urines n'ont été hémoglobinuriques que dans 2 cas sur 4 (III, VI). La chute de la courbe indiquant les variations des quantités pondérales des constituants de l'urine est influencée par l'inanition. On sait, en effet, que dans l'inanition les quantités d'azote totale et d'urée éliminées baissent lentement pendant les premiers jours (1).

On peut même assister à une légère augmentation de la quantité d'urée émise (2). Les phosphates subissent peu de variation (3); quant à la quantité de chlorure éliminée, elle tombe très rapidement (VOIT (4), FALK (5)). Ces faits se vérifient sur les tracés pris sur les chiens témoins (IV, VII).

Mais les diagrammes de la brûlure présentent une chute plus accentuée encore de la plupart des éléments urinaires; ce fait est surtout sensible si l'on envisage les moyennes d'élimination.

La conclusion qui s'impose à l'examen de ces données d'expérience, est, que chez les brûlés qui se trouvent sous le coup du shock que nous avons décrit dans le chapitre précédent, et qui meurt avant le 3e ou 4e jour, les échanges organiques sont assez fortement diminués. Il se produit ici un phénomène analogue, mais moins intense et moins subit, à l'arrêt des échanges que ROGER a rencontré dans le shock suraigu, et qui se traduit objectivement par l'artéralisation du sang veineux. Ce fait est une preuve nouvelle en faveur de la destruction fonctionnelle des centres nerveux, dont le ralentissement de nutrition constitue encore un symptôme.

Si nous considérons les cas suivants (VIII, IX, X, XI, XII) où la survie a été respectivement de 6, 8, 9, 19 et 23 jours, nous assistons à un phénomène inverse.

Lorsque la vie se prolonge au delà des limites, assez restreintes où le shock peut être *seul* incriminé, les complications dont nous avons parlé

(1) VAN NOORDEN : Pathologie de Stoffswechsels (Berlin, 1893, p. 152).

(2) HEYMANS : Arch. de pharmacodynamie. 1896, p. 348.

(3) BISSCHOFF : Zeitschr. f. Biol. 1867, T. III. p. 309.

(4) VOIT : Physiol. des Stoffswechsels, 1881.

(5) FALK : Virchow's Arch. 1872, p 315.

plus haut tendent toutes vers un même but : une dénutrition plus ou moins rapide(1).

Le chien du tableau VIII a été mis à jeûn le jour de la brûlure; si l'on compare les variations de ses échanges nutritifs, à celles du chien témoin en état d'inanition, on s'aperçoit, qu'au lieu d'y avoir une diminution lente, graduelle, des éléments excrétés, il se fait ici, après une période d'anurie passagère, une destruction considérable de matériaux azotés, l'excrétion minérale restant dans les limites physiologiques.

Cette hypersécrétion organique présente cette particularité, de porter sur l'azote totale et sur les corps alloxuriques; l'urée est au contraire diminuée. Ce fait que nous retrouvons, bien qu'à un degré moindre, dans les expériences X et XI, semble témoigner d'une oxydation imparfaite des matériaux azotés que l'animal — brûlé et en inanition — doit tirer de sa propre économie(2).

Dans l'expérience IX la période d'inanition n'a durée que quelques jours, l'élimination azotée suit cependant une hausse notable; celle du chlore et du phosphore n'est que modérément influencée.

Les mêmes remarques s'appliquent au tracé de l'expérience X, dans laquelle l'animal n'a cessé de s'alimenter après la brûlure; l'augmentation des excréta quaternaires est plus marquée encore dans les dernières expériences (XI—XII) où l'animal parait avoir échappé complètement aux effets nerveux de la brûlure, pour succomber aux complications rénales (albuminerie) et à une épuisante suppuration des escharres cutanées. Il faut remarquer ici que le fait de l'anesthésie chloroformique au moment de la brûlure n'a jamais modifié nos résultats. (Voir tableau VII.)

---

(1) Nous devons signaler ici un fait que nous avons trouvé d'une façon pour ainsi dire générale à l'autopsie de nos chiens brûlés : c'est la présence dans l'estomac, et parfois dans le duodénum et l'intestin grêle d'amas de poils quelquefois très volumineux (de la grosseur du poing). Les poils des parties soumises à l'échaudement se détachent très facilement. Déjà même après quelques heures, les animaux, en se léchant, en avalent une grande quantité et accumulent ainsi dans leur tube digestif des « bézoards » qui peuvent intervenir — mécaniquement, sans doute — dans les troubles digestifs des suites de brûlures. L'habitude qu'ont les chiens de lécher leurs plaies suppurantes, et l'ingestion des substances toxiques qui en résulte comptent vraisemblablement aussi dans la rapidité des accidents infectieux chez ces animaux brûlés.

(2) Dans l'idée, assez attaquée à l'heure actuelle, que l'on se fait des processus d'oxydation qui se passent dans l'organisme normal, des relations de parenté existant entre les divers éléments oxydés-urée, corps uriques, de l'excrétion urinaire. Nous n'avons pas à entrer ici dans une discussion doctrinale à ce sujet, bien que nous soyons tentés d'admettre une certaine indépendance d'origine entre les éléments en question.

En résumé, l'étude du bilan nutritif chez les chiens brûlés démontre que

1° dans les cas de mort rapide (moins de 4 jours) attribuable au shock ralenti, les échanges organiques sont diminués;

2° dans les autres cas, où la durée de survie permet de refuser au seul shock une influence prépondérante, le taux de l'excrétion dépasse celui de l'absorption des matériaux nutritifs, il se produit un mouvement de destruction, de désassimilation surtout des éléments azotés, qui parait s'accompagner d'une oxydation plus superficielle de ceux-ci.

I.

Urines.

Date	Quantité en gr.	Az. total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Poids en gr.
27	375	3,510	2,662	0,642	1,092	1,425	5,985
28	275	2,277	2,051	0,126	0,929	1,134	5,780
29	200	1.492	1,104	0,308	0,478	0,575	5,800
30	230	1,915	1.496	0,407	0,538	0,661	5,820
1	330	2,950	1,798	0,953	0,926	1,105	5,800
2	270	2,405	1,431	0,974	0,772	0,877	5,730
3	490	3,484	3,032	0,352	1,560	1,580	5,710
4	150	2,138	1,740	0,378	0,179	0,105	5,700
5	260	1,793	1,625	0,128	1,081	1,365	5,600
6	355	1.520	1.331	0,149	1,367	1,861	5,650
Moyennes		2,348	1,827	0,441	0,892	1,068	
Brûlure de tout le corps, à l'eau (99°) :							
7	135	1,139	1,112	0,017	0,737	0,573	5,400

Mort. (Urines hémoglobinuriques.)

II.

Date	Urines							Selles				Elimin. totale		
	Quantité en gr.	Densité	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Quantité en gr.	N en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	N en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.
15	427	1015	3,376	2,591	0,705	3,140	0,344	0	0	0	0	3,376	3,140	0,384
16	400	—14	3,112	2,288	0,794	3,080	0,308	0	0	0	0	3,112	3,080	0,308
17	265	—14	1.995	1,915	0,040	1,855	0,231	70	0,522	1,7	1,2	2,417	1,863	0,243
18	226	—11	1,473	1,457	0,006	1,310	0.126	75	0,537	1.6	1,1	2,010	1,326	0,137
	Moyennes		2,489	2,063	0,386	2,596	0,262					2,729	2,352	0,268
Brûlure du train postérieur, mis à jeûn :														
19	92	—20	0,892	0,854	0,019	1,104	1,184	0	0	0	0	0,892	1,104	0,184

Mort 20 heures après la brûlure.

III.

Date	Urines: Quantités en gr.	Densité	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Selles: Quantités en gr.	N en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Elimin. totale: N en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Poids en gr.
1	460	1012	2,378	1,692	0,572	3,818	0,212	45	0,217	1,7	0,0	2,595	3,830	0,221	6650
2	268	—20	1,830	1,460	0,352	2,385	0,160	50	0,260	1,8	1,2	2,090	2,403	0,172	6700
3	288	—16	1,917	1,465	0,378	1,087	0,250	0				1,917	1,087	0,250	6720
4	265	—20	1,809	1,444	0,353	2,067	0,170	0				1,809	2,067	0,170	6710
5	210	—16	1,614	1,470	0,124	1,974	0,131	85	0,620	1,9	2,1	2,234	1,093	0,152	6680
	Moyennes . . .			1,506	0,356							2,120	2,456	0,215	
	Echaudement du tronc. Mis à jeûn :														
6	0							30	0,153	1,1	0,7	0,153	0,011	0,007	6650
7	155	—35	1,833	1,067	0,654	0,821	0,427	0				1,833	0,821	0,427	6500
	Moyennes . . .			0,528	0,327							0,993	0,416	0,217	

Mort. (Hémoglobinurie.)

IV.

Date	Urines: en gr.	Densité	Azote total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Selles: Quantité en gr.	Az. total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Elimin. totale: Azote total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.
Chien brûlé														
24	320	1015	2,860	2,064	0,692	1,529	0,598	55	0,740	0,83	1,6	3,600	1,537	0,614
25	320	—16	2,329	1,894	0,425	1,180	0,560	0				2,329	1,180	0,560
26	317	—15	3,277	3,087	0,170	1,483	0,792	0				3,277	1,483	0,792
27	400	—15	2,714	2,700	0,008	1,120	0,648	0				2,712	1,120	0,648
28	287	—14	2,895	2,390	0,487	0,895	0,466	30	0,404	0,45	0,87	3,299	0,899	0,474
29	540	—14	4,881	3,904	0,873	1,485	1,080	20	0,269	0,30	0 58	5,150	1,488	1,085
30	422	—17	3,736	3,325	0,397	1,118	0,915	45	0,606	0,68	1,3	4,342	1,124	0,928
	Moyennes . .			2,766	0,436							3,530	1,262	0,729
	Brûlure ventre et cuisses, mis à jeûn :													
31	60	—21	0,961	0,843	0,098	0,237	0,129	80	1,069	1,21	2,3	2,030	0,249	0,152
1	94	—22	0,870	0,348	0.423	0,733	0,282	40	0,528	0,60	1,1	1,398	0,739	0,293
2	145	—19	1,510	1,142	0,349	0,165	0,344	0				1,510	0,165	0,344
	Moyennes . .			0,778	0,290							1,646	0,384	0,263
Chien témoin														
24	325	—15	2,064	1,583	0,469	3,737	0,227	0				2,064	3,737	0,227
25	460	—15	2,065	1,964	0,093	4,460	0,322	70	0,723	1,3	1,1	2,788	4,473	0,333
26	408	—14	2,692	1,742	0,937	3,264	0,636	0				2,692	3,264	0,636
27	365	—12	2,106	1,558	0.498	3,139	0,488	30	0,359	0,7	0,4	2,465	3,146	0.492
28	350	—15	2,152	1,029	0,947	3,743	0,437	0				2,152	3,743	0,437
29	370	—11	1,490	1,347	0,057	2,775	0,507	95	0,840	1,8	1,4	2,585	2,793	0,521
30	430	—15	2.180	1,720	0,378	3,520	0,430	0				2,180	3,520	0,430
	Moyennes		2,107	1,563	0,483	3,520	0,435					2,419	3,453	0,439
	Mis à jeûn :													
31	140	—20	1,536	0,983	0,452	0,840	0,191	0						
1	60	—35	0,915	0,466	0,439	0,480	0,175	0						
2	36		0,635	0,320	0,298	0,180	0,124	0						
	Moyennes		1,028	0,590	0,396	0,500	0,163							

V.

Date	Urines						Selles				Elimin. totale		
	Quantités en gr.	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Quantités en gr.	N total en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	N total en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.
10	265	2,276	2,241	0,028	0,468	0,437	0	0	0	0	2,276	0,468	0,437
11	235	1,466	0 997	0,375	4,427	0,205	60	0,812	0,91	1,8	2,278	0,436	0,223
12	255	2.445	2,182	0,247	0,530	0,573	0	0	0	0	2,445	0,530	0,573
13	250	2,202	1,700	0,493	0,455	0,281	40	0,527	0,52	1 2	2,729	0,460	0,293
14	274	2,545	1,457	0,823	0,555	0,548	0	0	0	0	2,545	0,555	0,548
15	283	2,557	2,065	0,472	0,588	0,389	0	0	0	0	2,557	0,588	0,389
16	276	2,568	2,681	0,120	0,502	0,393	150	0,972	1,27	2,9	3,540	0,514	0,422
	Moyennes .		1,867	0,365							2,624	0,507	0,412
	Brûlure cuisses et ventre. Mis à jeûn :												
17	0										0	0	0
18	0										0	0	0
19	145	1,091	0,841	0,150	0,061	0,471	0	0	0	0	1,091	0,061	0,471
	Moyennes .		0,280	0,050							0,364	0,020	0,157

Mort.

VI.

Date	Urines							Selles				Elimin. totale			
	Quantités en gr.	Densité	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Quantités en gr.	N total en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	N total en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Poids en gr.
1	312	1015	2.193	1,544	0,348	2,932	0,240	60	0,822	0,92	1,7	3,015	2,941	0,241	6870
2	410	—18	1,853	1,435	0,308	3,280	0,220	50	0,431	0,72	1,2	2,294	3,287	0,221	6800
3	295	—16	1,333	1,283	0,009	2,212	0,247	0	0	0	0	1,333	2,212	0,247	6830
	Moyennes . . .			1,420	0,222							2,214	2,813	0,236	
	Brûlure du tronc et des pattes antérieures. Mis à jeûn :														
4	0			0								0	0	0	6830
5	123	—52	1,874	0,963	0,802	0,836	0,461	15	0,210	0,31	0,4	2,084	0,839	0,465	6700
6	55	—40	0,774	0,686	0,056	0,407	0,337	0	0	0	0	0,774	0,407	0,337	6650
	Moyennes . . .			0,549	0,429							0,953	0,415	0,267	

VII.

	Date	Quantité en gr.	Densité	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.
CHIEN BRÛLÉ	28	307	1014	1,976	0,939	0,823	2,978	0,291
	29	347	—16	2,498	1,155	0,045	3,470	0,302
	30	395	—15	1,872	1,240	0,530	4,140	0,474
	31	423	—12	2,187	1,582	0,593	3,040	0,290
	1	405	—13	2,916	1,603	1,220	3,240	0,380
	2	324	—12	1,218	0,324	0,826	1,532	0,162
	3	525	—15	3,239	2,309	0,823	3,393	0,393
		Moyennes		2,272	1,320	0,823	3,113	0,327
	Brûlure à l'eau bouillante du dos et des pattes antérieures (narcose chloroformique). Mis à jeûn :							
	4	68	—44	1,298	1,282	0,005	0,503	0,170
	5	112	—50	2,251	1,749	0,423	1,400	0,252
	6	45	?	0,224	0,188	0,092	0,810	0,100
	Mort	Moyennes		1,275	1,073	0,173	0,904	0,174
CHIEN TÉMOIN	28	257	—14	1,250	0,543	0,627	2,441	0,257
	29	270	—15	1,938	1,460	0,886	1,620	0,151
	30	280	—15	1,363	0,590	0,723	2,040	0,315
	31	295	—15	2,295	1,740	0,498	2,120	0,213
	1	215	—14	0,804	0,774	0,015	1,505	0,188
	2	264	—16	1,628	1,135	0,327	2,640	0,567
	3	270	—15	1,655	1,2[illegible]6	0,410	2,295	0,398
		Moyennes		1,562	1,064	0,498	2,094	0,298
	Mis à jeûn :							
	4	242	—15	1,325	1,073	0,290	2,347	0,176
	5	74		1,103	0,810	0,275	0,925	0,277
	6	44		0,949	0,634	0,300	0,220	0,110
		Moyennes		1,126	0,819	0,289	1,164	0,188

VIII.

Urines.

	Date	Quantités en gr.	Densité	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Poids en gr.
CHIEN BRÛLÉ	24	315	1020	3,774	2,740	0,922	2,268	0,478	9980
	25	305	—19	2,815	2,575	0,128	1,891	0,396	9995
	26	277	—21	3,440	1,894	1,224	1,990	0,362	10050
		Moyennes . .		3,343	2,436	0,758	2,049	0,412	
	Brûlure (eau 99°), du train postérieur et mis à jeûn :								
	27	0		0	0		0	0	
	28	206	—50	3,342	1,941	1,328	1,483	0,933	10050
	29	123	—51	4,282	1,184	3,027	0,763	0,553	10000
	30	133	—45	4,693	1,620	3,004	0,199	0,306	9950
	31	205	—40	6,950	1,492	5,299	1,168	0,465	9875
	1	32		0,964	0,250	0,703	0,352	0,124	9800
	Mort	Moyennes . .		3,371	1,081	2,672	0,661	0,397	
CHIEN TÉMOIN	24	412	—15	1,866	1,168	0,568	4,120	0,350	7020
	25	235	—20	2,246	1,808	0,429	2,467	0,432	7000
	26	234	—15	1,893	1,734	0,144	2,152	0,381	
		Moyennes . .		2,002	1,570	0,380	2,913	0,387	
	Mis à jeûn :								
	27	285	—20	2,243	1,918	0,306	3,876	0,926	7050
	28	perdues							7060
	29	72	—34	1,262	0,702	0,520	0,360	0,234	7030
	30	0	0	0	0	0	0	0	
	31	12		0,117	0,085	0,006	0,278	0,289	
	1	86	—45	2,297	0,690	1,421	0,516	0,374	
		Moyennes . .		1,204	0,677	0,451	1,106	0,365	

IX.

Date	Urines Quantité en gr.	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Selles Quantité en gr.	N total en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Eliminat. totale N total en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.
1	222	3,040	1,645	1,122	1,327	0,416	0	0	0	0	3,040	1,327	0,416
2	295	3,044	1,472	1,364	1,994	0,626	165	0,866	6,43	4,1	3,910	2,058	0,667
3	300	3,141	2,199	0,920	1,872	0,665	30	0,157	1,17	0,7	3,298	1,883	0,672
4	305	3,046	2,296	0,700	1,665	0,762	0	0	0	0	3,046	1,665	0,762
5	280	3,029	2,162	0,846	1,601	0,805	190	0,997	7,4	4,8	4,026	1,675	0,853
6	260	3,094	2,389	0,682	1,419	0,682	50	0,262	1,9	1,2	3,356	1,438	0,694
	Moyennes.		2,027	0,939							3,446	1,674	0,677
Brûlure (eau 90°) des pattes postérieures et du ventre. (Mange sa ration habituelle) :													
7	170	4,112	2,833	1,029	0,884	0,667	110	0 860	2,4	3,1	4,972	0,968	0,698
8	141	5,290	4,362	0,925	0,403	1,515	55	0,430	1,2	1,5	5,720	0,415	1,530
9	143	5,222	4,294	0,922	0,883	0,982	0	0	0	0	5,222	0,883	0,982
10	117	3,203	2,365	0,794	1,034	0,376	125	0,977	2,7	3,5	4,180	1,061	0,411
11	161	5,371	2,996	2,176	0,727	0,684	0	0	0	0	5,371	0,727	0,684
12	100	3,489	3,044	0,420	0,322	0,412	65	0,508	1,4	1,8	3,997	0,336	0,430
13	100	3,589	2,582	1,000	0,598	1,105	0	0	0	0	3,589	0,598	1,105
14	100	1,655	1,235	0,398	0.572	0,600	90	0,703	1,9	2,5	2,358	0,591	0,625
	Moyennes.		2,963	0,958							4,426	0,690	0,808
Mort.													

X.

25	354	3,812	0,658	2,132	0,994	1,150	0				3,812	0,994	1,150
26	366	2,986	0,827	2,093	0,629	0,540	0				2,986	0,629	0,540
27	263	2,761	0,636	2,004	0,656	0,657	0				2,761	0,656	0,657
28	258	2,500	0,738	1,665	0,726	0,376	0				2,500	0,724	0,374
1	233	2,229	0,650	1,429	0,678	0,390	0				2,229	0,678	0,390
2	258	2,002	0,514	1,420	0,724	0,412	0				2,002	0,724	0,412
3	280	2,377	0,734	1,598	0,800	0,581	115	1,027	3	2,8	3,404	0,830	0,609
4	310	2,132	0,700	1,408	0,709	0,565	0				2,132	0,709	0,565
5	350	2,373	1,001	1,207	0,655	0,525	0				2,373	0,655	0,525
	Moyennes.		0,717	1,661							2,688	0,734	0,580
Echaudement du tronc. (Ration habituelle) :													
6	170	0,957	0,198	0,596	0,496	0,530	60	0,522	1,4	1,7	1,479	0,510	0,547
7	278	3,705	0.075	3,428	0,491	1,327	0				3,705	0,491	1,327
8	110	2,586	0,949	1,509	0,411	0,151	0				2,586	0,411	0,151
9	145	3,667	1,581	2,003	0,648	0,616	80	0,772	1,8	1,4	4,439	0,666	0,630
10	106	2,715	1,488	1,046	0,380	0,520	0				2,715	0,380	0,520
11	120	2,812	0,194	1,572	0,370	0,480	0				2,812	0,370	0,480
12	103	2,275	0,776	1,329	0,370	0,580	0				2,275	0,370	0,580
13	115	2,367	0,812	1,435	0,460	0,720	45	0,470	1,2	1,1	2,837	0,472	0,731
14	109	2,463	0,969	1,444	0,190	0,720	100	1,008	2,2	1,9	3,471	0,212	0,739
	Moyennes.		0,782	1,596							3,290	0,431	0,639
Mort.													

XI.

Date	Urines: Quantité en gr.	Urines: N total en gr.	Urines: N uréique en gr.	Urines: N allox. en gr.	Urines: NaCl en gr.	Urines: P2O5 en gr.	Selles: Quantité en gr.	Selles: N total en gr.	Selles: NaCl en gr.	Selles: P2O5 en gr.	Eliminat. totale: N total en gr.	Eliminat. totale: NaCl en gr.	Eliminat. totale: P2O5 en gr.	
16	313	3,371	3,071	0,228	1,269	0,432	35	0,420	0,55	0,71	3,791	1,274	0,439	
17	270	2,943	2,684	0,250	1,720	0,590	0				2,943	1,720	0,590	
18	290	3,311	2,781	0,329	1,809	0,681	40	0,480	0,63	0,81	3,791	1,815	0,687	
19	170	2,074	1,728	0,309	1,641	0,382	0				2,074	1,641	0,382	
20	430	4,489	3,508	0,873	2,012	0,967	0				4,489	2,012	0,967	
21	210	2,299	1,835	0,426	1,168	0,441	52	0,624	0,82	1,06	2,923	1,176	0,449	
	Moyennes .		2,267	0,402							3,335	1,606	0,586	
	Brûlure (eau 90°) du dos et des pattes postérieures. (Ration ordinaire) :													
22	280	4,197	3,861	0,224	1,193	0,420	80	0,774	2,216	1,6	4,971	1,215	0,436	
23	237	3,756	3,339	0,402	0,801	0,900	0				3,756	0,801	0,900	
24	147	2,174	2,107	0,042	0,826	0,698	50	0,484	1,38	1,1	2,658	0,839	0,709	
25	150	2,260	2,208	0,040	0,936	0,030	0				2,260	0,936	0,030	
26	478	7,251	7,131	0,097	2,485	1,314	75	0,726	2,07	1,5	7,977	2,505	1,329	
27	150	2,614	1,984	0,529	1,029	0,281	0				2,614	1,029	0,281	
28	250	7,240	4,030	3,146	2,080	1,000	55	0,532	1,52	1,1	7,772	2,095	1,011	
29	200	5,224	3,334	1,798	1,976	0,425	0				5,224	1,976	0,425	
30	170	4,324	2,920	1,327	0,972	1,083	105	1,016	2,9	2,2	5,340	0,982	1,105	
31	150	4,401	4,269	0,115	0,936	0,806	0				4,401	0,936	0,806	
1	225	6,912	6,345	0,436	1,836	0,984	0				6,912	1,836	0,984	
2	155	4,558	4,443	0,108	1,491	0,736	55	0,532	1,5	1,1	5,090	1,506	0,747	
3	107	3,582	3,555	0,010	0,862	0,412	0				3,582	0,862	0,412	
4	215	6,495	6,254	0,129	1,956	0,833	52	0,503	1,4	1,0	6,998	1,970	0,840	
5	206	7,057	6,979	0,043	1,339	0,988	105	1,016	2,9	2,1	8,073	1,368	1,009	
6	176	5,927	5,711	0,201	1,738	0,792	55	0,532	1,5	1,2	6,459	1,753	0,804	
7	122	3,897	3,253	0,526	1,414	0,402	0				3,897	1,414	0,402	léger trouble d'albumine
8	310	9,868	8,174	1,582	2,773	1,410	0				9,868	2,773	1,410	
9	125	4,258	3,223	1,003	0,428	0,765	40	0,387	1,1	0,8	4,645	0,439	0,776	
10	78	2,997	2,545	0,346	0,234	0,524	35	0,338	1	0,7	3,335	0,235	0,534	
	Moyennes .		4,283	0,605							5,292	1,373	0,748	

Mort.

XII.

Urines.

	Date	Quantités en gr.	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Poids en gr.
	11	195	1,283	1,025	0,128	0,473	0,120	3350
	12	160	1,398	0,772	0,122	0,480	0,110	3365
	13	195	1,468	1,086	0,140	0,780	0,130	3300
	14	205	1,646	1,080	0,147	0,891	0,120	3320
	15	190	1,497	1,077	0,141	0,807	0,110	3320
	16	205	1,332	1,043	0,123	0,704	0,125	3300
	Moyennes . . .		1,437	1,014	0,134	0,686	0,119	
	Brûlure du ventre au thermo-cautère :							
Jeûn.	17	130	1,613	1,164	0,078	0,715	0,090	3320
Ration ordinaire . .	18	145	1,808	1,434	0,151	0,678	0,125	3350
»	19	195	2,301	2,170	0,317	0,902	0,120	3300
	20	150	1,470	1,391	0,068	0,807	0,100	3270
	21	170	1,863	1,259	0,497	0,776	0,145	3250
Suppuration	22	160	1,648	1,443	0,199	0,800	0,100	3200
	23	140	1,670	1,535	0,093	0,787	0,110	3150
	24	140	1,491	1,337	0,076	0,787	0,110	3170
	25	150	1,558	1,318	0,151	0,825	0,145	3075
	26	150	1,558	1,495	0,044	0,882	0,105	3070
	27	110	1,085	1,069	0,025	0,866	0,090	3080
	28	175	2,131	1,916	0,163	0,962	0,120	3040
	29	150	2,068	1,833	0,183	1,125	0,110	3040
	30	225	2,531	2,390	0,127	1,181	0,105	2950
	31	190	2,131	1,932	0,152	1,009	0,105	2985
	1	190	2,084	2,023	0,041	0,973	0,110	2920
	2	210	2,393	2,356	0,034	1,233	0,120	2870
	3	180	2,381	2,061	0,144	0,990	0,110	2835
	4	125	1,466	1,406	0,030	1,390	0,125	2870
	5	210	2,634	2,487	0,133	1,155	0,100	2845
	6	180	2,527	2,282	0,174	1,215	0,100	2820
Jeûn.	7	180	2,097	2,037	0,021	0,960	0,115	2845
	8	370	3,177	2,878	0,149	0,925	0,014	2850
	Moyennes . . .		2,050	1,718	0,123	0,933	0,107	

Mort.

§ II. Combustions respiratoires.

Pour que l'étude des échanges nutritifs soit complète, il faut nécessairement rechercher la valeur des combustions respiratoires. Aucun des nombreux auteurs qui ont fouillé la pathogénie des accidents de la brûlure, ne s'est occupé de cette étude.

Nous avons utilisé l'appareil de GEPPERT (1), modifié, surtout en ce qui concerne l'oxygénographe, par HENRIJEAN et CORIN (2). On en connait le principe : l'animal en expérience est placé dans un espace hermétiquement clos, les gaz de la respiration sont aspirés par une pompe à Hg munie de valvules de MÜLLER, à travers une série de flacons laveurs contenant de la lessive de soude, ce qui a pour résultat de débarrasser l'air expiré de tout le CO^2 qu'il contient. Le vide causé par le départ de celui-ci est comblé par l'aspiration automatique d'une réserve d'oxygène contenue dans des appareils à déplacement gradués. L'oxygène absorbé en un temps donné est mesuré directement à l'un de ces appareils. L'acide carbonique dégagé s'évalue en titrant, avant et après l'expérience, la soude des flacons laveurs, au moyen d'une solution d'acide oxalique (indicateur : phénolphtaéline). Tous les volumes gazeux doivent être ramenés à 0° et à la pression de 760 millim. et calculés par kilogr. d'animal. L'expérience dure d'habitude 1 heure; il faut prendre soin, durant la première demi-heure qui suit l'entrée de l'animal sous la cloche de l'appareil, de faire fonctionner celui-ci « à vide » pendant tout ce temps, en ce sens que l'on remplace, grâce à un système de robinets à trois voies, temporairement les flacons à soude titrée par d'autres contenant une solution quelconque de soude, un peu plus concentrée, et cela jusqu'à ce que la consommation d'oxygène suive dans l'oxygénographe une marche bien régulière; cette manœuvre a pour but d'éliminer de l'analyse, l'air atmosphérique existant sous la cloche avant l'expérience. Il est avantageux également de diminuer le plus possible l'espace clos dans lequel se trouve l'animal, en le remplissant, par exemple, de blocs de bois.

Un inconvénient de cet appareil est la petite taille des animaux que l'on peut y placer. On peut, il est vrai, utiliser de plus grands animaux en se servant d'une muselière fermant hermétiquement, mais les résultats obtenus par ce moyen sont peu satisfaisants.

Nos animaux ont été observés dans les mêmes conditions de jeûne ou d'alimentation. Le procédé de brûlure employé a été le même que pour l'étude de l'excrétion urinaire. Nous donnerons ici quelques protocoles d'expériences pris dans une série de résultats semblables.

Nous pouvons de ces expériences tirer les conclusions suivantes : A partir du moment de la brûlure, la consommation de l'O^2, et l'élimination de CO^2 augmentent pendant plusieurs heures. Le quotient respiratoire augmente de même, sauf dans le cas du lapin n° VI.

(1) GEPPERT : Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 20.

(2) *Action physiologique des iodures.* (Archives de pharmacodynamie, p. 398.)

Après cette période les quantités de gaz diminuent, tombent sous la normale; le quotient diminue de même et peut également tomber en dessous de son chiffre moyen habituel (III : quotient pris 95 heures après la brûlure).

Cette augmentation des gaz passant dans l'appareil respiratoire, à quelle cause, faut-il la rattacher? Elle se produit dans tous les cas, que la survie soit courte, ou que la vie se prolonge au delà des limites habituelles du shock nerveux. Elle est d'autant plus remarquable que, comme nous le verrons, dans le paragraphe suivant, il y a à ce moment, immédiatement après la brûlure, une diminution de la chaleur rayonnée, celle-ci devant être rattachée à la modération des échanges organiques.

Force nous est donc d'admettre, comme cause du phénomène signalé plus haut, l'accroissement de l'activité musculaire, qui peut se traduire extérieurement par de l'agitation générale ou des convulsions localisées. On connaît l'influence des mouvements sur la production de CO_2 et la consommation d'oxygène. — SCHARLING a montré que la quantité totale de ces gaz peut doubler, et même tripler pendant la marche(1). — On ne peut songer à mettre ici en cause l'accélération des mouvements respiratoires (Dyspnée de chaleur); la consommation de l'O_2 n'est pas, en effet, réglée par le rythme de l'acte respiratoire, mais bien plutôt par le besoin d'oxygène des tissus, surtout du tissu musculaire.

Au bout d'un temps variable — quelques heures — cette cause perturbatrice disparaît, et l'influence du shock sur la combustion respiratoire se fait sentir. de la même manière qu'elle s'exerce sur les processus d'excrétion urinaire; la consommation dans O_2 et l'élimination de CO_2 diminuent alors (expériences II, III et IV).

Quant au quotient respiratoire, son augmentation, dans nos expériences, tend à faire admettre une utilisation plus considérable des matériaux hydrocarbonés. Ce fait s'accorde avec l'explication donnée plus haut, basée sur le développement exagéré de l'activité musculaire; c'est, en effet, du glycogène que les muscles brûlent pendant leur fonctionnement; rien d'étonnant donc que le quotient respiratoire augmente lorsque le travail musculaire s'accroît.

Quant au cas VI (lapin), l'intensité du shock masque les effets obtenus dans les autres cas; la survie n'a été que de 3 heures; nous avons donc affaire à un shock suraigu, et l'on voit dans les chiffres des combustions respiratoires qu'il s'est établi une véritable lutte entre l'irritation

(1) LANDOIS : Lehrb. der Physiol. des Menschen. Wien. 1891.

violente du système nerveux d'une part, et d'autre part l'agitation musculaire du brûlé. Nous avons très fréquemment rencontré ce fait chez les lapins échaudés; cette constatation confirme notre opinion sur l'importance du shock nerveux et la résistance naturelle que leur opposent les organismes d'espèces différentes.

Dans le cas II, l'animal a été chloroformisé avant l'ébouillantement, son réveil a été extrêmement agité, et l'animal est resté dans cet état d'agitation pendant 12 heures environ; aussi chez lui l'augmentation des gaz et du quotient est-elle très prononcée.

L'accroissement du travail musculaire vient donc masquer partiellement les résultats que devait donner l'étude des combustions respiratoires. L'influence de ce facteur nouveau paraît, par contre, absolument nulle sur la thermogénèse.

Expérience I. — Chien roux, mâle, 4050 gr.

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
23. — 11 h. matin	2156	1668	539	417	0,773	38°5
24. — 4 h. soir	2460	1912	615	478	0,777	38°7
27. — 11 h. matin	1704	1296	426	324	0,763	38°3
28. — 5 h. soir	1772	1392	443	348	07,95	38°8
	Moyennes.		505	392	0,776	

Le 28, brûlure par aspersion d'eau à 98° pendant 1 minute, de l'abdomen et des pattes postérieures, à 4 h. 40'; agitation.

A 5 h. 25' (3/4 h. après la brûlure), les mouvements respiratoires, au nombre de 16 par minute avant, sont à 40.

ANALYSE DES GAZ :

	1/2 heure	1/2 heure				
5 h. 25' soir	1218	1062	609	531	0,871	38°9
10 h. 15' » (6 1/2 h. après brûlure	1076	1046	538	521	0,969	38°1

Mort 12 heures après la brûlure,

Expérience II. — Chien gris, mâle, 3 kilogr.

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
24. — 4 h. soir	1536	1074	512	358	0,601	38°2
25. — 5 h. soir	1539	1086	513	362	0,608	38°4
	Moyennes.		512,50	360	0,6045	

Le 25, à 5 h., échaudement (95°) de toute la face dorsale.

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
7 h. (1 h. après brûlure)	2154	1752	718	584	0,813	38°6
9 h. (3 h. après brûlure)	2112	1451	704	477	0,677	38°4
Le 26· à 11 h. (17 h. après brûlure)	1446	1056	482	349	0,724	37°3

Mort le 27, 18 heures après la brûlure.

Expérience III. — Chien blanc, 4 kilogr.

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
1. — 2 h. soir	1744	1452	436	363	0,877	38°6
2. — 2 h. »	2212	1576	553	394	0,713	38°7
3. — 2 h. »	1664	1100	466	275	0,610	38°2
4. — 2 h. »	1780	1244	445	311	0,698	39°
	Moyennes. . .		475	335	0,705	

Le 4, à 11 heures, l'animal est chloroformisé et échaudé sur le thorax et l'abdomen. Lorsqu'il est bien séché, on le replace dans la cuve de l'appareil.

11 h. 30′ matin (1/2 h. après brûlure)	4314	3740	1078	935	0,866	38°6
4 h. soir (5 h. après brûlure)	2420	2180	605	545	0,900	37°8
8 h. soir (9 h. après brûlure)	2420	2184	605	546	0,902	38°1
Le 5· à 5 h. soir (32 h. après brûlure)	1836	1312	459	328	0,695	37°6

Durée de la survie : 48 heures.

Expérience IV. — Chien blanc, 2 kilogr. Moyennes avant la brûlure.

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
	1831	1328	915	664	0,725	38°5

A 4 h. 15′, immersion du train postérieur dans un bain d'eau à 95°. Le chien est replacé dans l'appareil. Après 1/2 heure de marche « à vide », nous notons la quantité d'O_2 absorbée, par 1/4 d'heure.

O_2 c.c.		Respiration par minute	O_2 c.c.		Respiration par minute
1er	450	212	5e	690	36
2e	650	56	6e	610	30
3e	620	36	7e	580	24
4e	690	32			T° rect. : 37°6

Ce qui donne, 1/2 heure après la brûlure 930 c.c. O_2 absorbés par kgr.-heure, 692 c.c. CO_2 éliminés par kgr.-heure et un quotient respiratoire de 0.743.

Durée de la survie : 24 heures.

Expérience V. — Chien, 3955 gr.

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
3. — 12 h. matin	2322	1672	580	418	0,720	38°7
3. — 7 h. soir	2269	1762	517	440	0,743	38°5
4. — 4 h. soir	2082	1685	520	421	0,734	39°5
	Moyennes. . .		539	426	0,732	

Le 5, brûlure des pattes postérieures, par l'eau à 92°, à 10 h. du matin.

Alors que l'animal consomme environ 539 c.c. d'oxygène par 1/4 d'heure, la consommation après la brûlure devient :

1er quart — 835 c.c. 3e 720 c.c.
2e 850 c.c. 4e 710 c.c. (sans correction).

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
11 h. matin (1 h. après brûlure)	3115	2637	779	659	0,846	38°9
4 h. soir (6 h. après brûlure)	2364	1856	591	464	0,853	37°9
Le 5, à 10 h. matin (24 h. après brûlure)	2012	1622	503	405	0,805	38°
Le 6, à 11 h. matin (49 h. après brûlure)	1924	1592	481	398	0,826	37°4
Le 7, à 9 h. matin (71 h. après brûlure)	1912	1540	478	385	0,805	37°3
Le 8, à 9 h. matin (95 h. après brûlure)	2004	1560	501	390	0,798	37°1

Mort le 10. (Survie : 5 jours.)

Expérience VI. — Lapin, 1500 gr.

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
Moyennes.	953	824	636	550	0,862	39°4

A 5 h. du soir, brûlure du ventre et des pattes postérieures (eau 95°).

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
5 h. 30' soir (1/2 h. après brûlure)	1140	915	780	610	0,784	39°3
6 h. soir (1 h. après brûlure)	1215	840	810	580	0,716	38°2
7 h. soir (2 h. après brûlure)	1050	816	700	544	0,777	34°5

Mort 3 heures après la brûlure.

§ III. Calorimétrie.

L'étude des échanges nutritifs doit avoir, comme complément indispensable, celle des radiations caloriques.

Les données calorimétriques ont a priori, d'autant plus d'importance dans les suites de brûlure si l'on considère que celle-ci a porté son action sur la peau, laquelle sert d'intermédiaire entre le sang, véhicule de la chaleur animale, et l'air ambiant, qui la lui enlève constamment.

L'étude de la calorimétrie chez les brûlés, n'a jusqu'à présent fait l'objet d'aucune recherche systématique.

Les auteurs se sont bornés à noter le refroidissement général, l'hypothermie qui se montre plus ou moins rapidement après la brûlure, et qu'ils interprètent de différentes manières.

Certains rattachent l'hypothermie à la perte de chaleur, occasionnée par la vaso-dilatation cutanée, qui serait directe (Falk), ou réflexe (Laschkewitch et autres). Pour d'autres, cette perte de chaleur serait un symptôme de la suppression de l'activité cutanée (Lomikowsky, Krieger), plus récemment enfin, Roger et Boyer-Guinard, virent dans cet hypothermie l'expression d'un arrêt des échanges nutritifs, conséquence du choc nerveux. Il semble difficile de prendre position entre toutes ces hypothèses; nous pensons néanmoins que les recherches, que nous allons exposer, pourront jeter quelque lumière sur ce point si controversé de la symptomatologie des brûlures.

Pour la détermination des radiations thermiques, nous nous sommes servis du calorimètre compensateur à air, de d'Arsonval, modifié d'après

FRÉDÉRICQ(1), et qui est employé actuellement dans beaucoup de laboratoires.

Qu'il nous suffise de rappeler que l'appareil se compose de deux récipients à double paroi. Le manchon d'air contenu dans la paroi de chacun d'eux, et relié à l'autre par un tube de verre dans lequel se trouve intercalé un manomètre à pétrole. L'animal est placé dans un des récipients, et l'échauffement de l'air qui l'entoure produit une hausse du manomètre, dont on peut lire le niveau sur une échelle.

La graduation, en millimètres, de celle-ci a été établie au préalable, en prenant comme point de départ la radiation connue d'un fil de maillechort chauffé par le passage du courant électrique. Le calorimètre est placé dans un endroit où il ne peut subir que de légères variations de température.

On prend la précaution, lorsqu'il s'agit de placer l'animal échaudé depuis peu dans le calorimètre, de le sécher d'abord complètement.

La température rectale est prise à l'entrée et à la sortie de l'appareil.

Les opérés sont observés toujours dans les mêmes conditions de jeûne ou d'alimentation, afin d'obtenir des résultats comparables. Malgré cela, beaucoup de chiffres obtenus ne peuvent être utilisés, par suite de diverses causes perturbatrices (émission d'urine ou agitation extrême de l'animal placé dans le calorimètre, etc.). Nous ne rapporterons ici que des expériences types, résumant une série très longue de recherches calorimétriques.

Expérience I. — Chien mâle, 2375 gr., à jeûn depuis 24 heures. Température rectale du matin 38°4 ; température rectale du soir 38°6. Mis dans le calorimètre à 10 h. 20'.

Temps	Calories
10 h. 30'	0,70
11 h. 00'	7,70
11 h. 30'	10,50
11 h. 45'	**14,00**
12 h. 00'	13,30
12 h. 30'	10,50

A 4 h. 15', brûlure de la face ventrale du tronc et des pattes (par l'eau, à 98°, agitation). A 5 heures, il prend un peu d'eau. A 6 h. 30' remis dans le calorimètre (2 heures après la brûlure).

Temps	Calories
6 h. 55'	4,90
7 h. 45'	9,80
8 h. 05'	**10,50**

(1) Eléments de physiologie. Liège, 1900.

Temps	Calories
8 h. 25′	10,50
8 h. 50′	9,80

A 9 heures, température rectale 37°6. Le lendemain matin, à 8 heures, remis au calorimètre. Température rectale 37°1.

Temps	Calories
8 h. 20′	5,50
8 h. 50′	6,30
9 h. 15′	6,40
9 h. 45′	**8,30**
10 h. 08′	8,20
10 h. 15′	7,00

Mort 18 heures après la brûlure.

Expérience II. — Chien mâle, 5120 gr. (poils ras), à jeûn depuis 12 heures, température rectale 38°4. Entré au calorimètre à 8 h. 15′.

Temps	Calories
8 h. 45′	8,40
9 h. 10′	10,60
9 h. 30′	12,60
9 h. 55′	14,00
10 h. 35′	14,95
10 h. 50′	**15,10**
11 h. 00′	14,70
11 h. 15′	14,20

Brûlure de la moitié postérieure du corps par immersion dans un bain d'eau à 90° pendant 30 secondes, à 3 h. 30′. Au sortir du bain, l'animal bien seché est remis au calorimètre. Température rectale 38°9.

Temps	Calories
4 h. 00′	7,10
4 h. 15′	11,40
4 h. 45′	**14,10**
5 h. 15′	14,00
5 h. 45′	13,90
6 h. 20′	13,80

Le lendemain, température rectale 37°7, un peu d'urine hémoglobinurique. L'animal n'a rien mangé (17 heures après la brûlure).

Temps	Calories
8 h. 50′	9,00
9 h. 15′	9,80
9 h. 35′	11,00
10 h. 00′	**13,40**
10 h. 15′	13,40
10 h. 30′	13,30
11 h. 00′	13,00
11 h. 20′	12,00
11 h. 60′	11,90

Température rectale 36°8. Mort à 3 heures du soir, 24 heures après la brûlure.

Expérience III. — Chien roux, 4150 gr., à jeûn depuis 10 heures. Température rectale 38°3, mis au calorimètre à 2 heures.

Temps	Calories
2 h. 30'	4,90
2 h. 45'	6,30
3 h. 00'	9,10
3 h. 15'	9,80
3 h. 45'	**11,90**
4 h. 00'	11,80
4 h. 15'	11,20

A 4 h. 30', anesthésie chloroformique profonde et brûlure très étendue par aspersion d'eau à 98° pendant 1 minute, de presque toute la surface du corps. Mis au calorimètre à 5 h. 15'. Température rectale 38°5.

Temps	Calories
5 h. 30'	2,10
5 h. 45'	4,20
6 h. 00'	5,00
6 h. 10'	5,80
6 h. 20'	9,10
6 h. 40'	**9,80**
7 h. 00'	9,80
7 h. 15'	9,10
7 h. 30'	8,90

A la sortie de l'appareil, la température rectale est tombée à 37°2.

L'animal meurt le lendemain vers 6 heures du matin. Survie : 14 heures.

Expérience IV. — Lapin, 2180 gr., à jeûn depuis 10 heures. Température rectale 37°4. Calorimètre à 2 heures.

Temps	Calories
2 h. 20'	6,30
2 h. 40'	7,10
3 h. 05'	7,70
3 h. 25'	**8,30**
4 h. 00'	8,20
4 h. 18'	7,80

A 5 heures, on applique un lien de caoutchouc à la racine des 4 membres, ayant soin d'anémier ceux-ci par la compression manuelle des troncs artériels. Les pattes ainsi préparées sont plongées pendant 1/2 minute dans de l'eau à 80°. Le lapin est remis dans l'appareil à 5 heures.

Temps	Calories
5 h. 15'	2,10
5 h. 45'	4,10
6 h. 00'	6,20
6 h. 25'	7,10
7 h. 99'	**7,20**
7 h. 15'	7,10

Temps	Calories
7 h. 30′	7,10
8 h. 00′	6,90
8 h. 25′	6,50

Température rectale 36°2.

Le leudemain, l'animal, qui a refusé toute nourriture, émet un peu d'urine claire ne contenant pas d'hémoglobine ; œdème très léger des membres échaudés. Température rectale 36°1. Mis au calorimètre à 9 h. 20′.

Temps	Calories
9 h. 45′	4,20
10 h. 10′	4,20
10 h. 30′	4,40
11 h. 15′	5,70
11 h. 35′	6,10
12 h. 00′	**6,20**
12 h. 15′	6,15
12 h. 30′	5,70
12 h. 50′	5,60

Température rectale 36°2.

Mort le même jour, à 3 heures. (Survie : 22 heures.)

Expérience V. — Chien blanc, femelle, 4 kilogr., à jeûn depuis 12 heures. Mis au calorimètre à 8 h. 40′.

Temps	Calories
9 h. 00′	0,80
9 h. 30′	7,00
9 h. 45′	10,50
10 h. 00′	11,20
10 h. 20′	12,60
10 h. 30′	**12,70**
10 h. 45′	12,50
11 h. 00′	11,90

Température rectale 39°.

A 11 h. 30′, brûlure du ventre et des pattes postérieures, par aspersion d'eau bouillante après laquelle l'animal tombe dans un état de somnolence profonde.

A 2 heures, température rectale 38°. Mis au calorimètre à 2 heures.

Temps	Calories
2 h. 15′	2,10
2 h. 30′	4,90
3 h. 00′	6,90
3 h. 20′	7,90
3 h. 45′	10,80
4 h. 10′	**11,90**
4 h. 25′	11,30

A 5 heures, température rectale 38°1.

Temps	Calories
5 h. 15′	2,80
5 h. 45′	4,90
6 h. 10′	6,40
6 h. 45′	9,20
7 h. 10′	**10,50**
7 h. 30′	9,80

L'animal prend un peu de lait à 8 heures du soir. Le lendemain à 10 heures (23 heures après brûlure), température rectale 37°3.

10 h. 10′	3,40
10 h. 25′	4,30
10 h. 40′	5,50
11 h. 00′	6,30
11 h. 15′	8,50
11 h. 35′	**9,10**
12 h. 00′	8,30

Prend un peu de lait à 6 heures du soir. Le surlendemain à midi (49 heures après la brûlure), température rectale 37°9.

12 h. 15′	2,10
12 h. 30′	3,65
12 h. 50′	5,50
1 h. 15′	6,30
1 h. 30′	6,60
1 h. 45′	8,00
2 h. 00′	**9,00**
2 h. 10′	8,40

L'animal meurt à 4 heures (survie : 53 heures).

Expérience VI. — Chien roux, femelle, 5075 gr., à jeûn depuis 24 heures. A 9 heures mis au calorimètre. Température rectale 39°.

Temps	Calories
9 h. 13′	2,30
9 h. 35′	11,90
9 h. 55′	12,90
10 h. 10′	13,60
10 h. 45′	14,00
11 h. 00′	**14,70**
11 h. 10′	14,50
11 h. 40′	14,10
12 h. 00′	13,60

A 4 heures, injection intrarachidienne de 0,01 gr. cocaïne. Brûlure du train postérieur par l'aspersion d'eau à 96°. La sensibilité n'est pas abolie complètement, mais paraît assez fortement diminuée.

A 5 h. 15′, température rectale 38°9. On le remet dans l'appareil.

Temps	Calories
5 h. 30′	4,20
5 h. 50′	12,60
6 h. 10′	15,00
6 h. 25′	15,20
6 h. 40′	15,40
7 h. 10′	15,70
7 h. 30′	**16,20**
7 h. 55′	16,00
8 h. 10′	15,50

Prend 50 grammes de lait. Le lendemain, température rectale 38°3. Entré dans l'appareil à 10 h. 38′ (26 heures après la brûlure).

11 h. 00′	11,90
11 h. 18′	15,40
11 h. 40′	17,10
11 h. 45′	18,10
12 h. 06′	**18,60**
12 h. 12′	18,20
12 h. 35′	17,50

Le soir du même jour, à 4 heures (31 heures après la brûlure), un peu d'urine rouge. Apathie. Température rectale 39°3.

4 h. 25′	13,30
4 h. 55′	17,00
5 h. 30′	17,50
5 h. 45′	17,60
5 h. 55′	17,60
6 h. 15′	**18,10**
6 h. 30′	17,50
7 h. 00′	16,40

Refuse toute nourriture et prend 100 grammes d'eau environ. Le surlendemain de la brûlure, à 8 h. 30′, c'est-à-dire 47 heures après, la température rectale est de 39°. L'animal reste couché sur le flanc, selles diarrhéïques. Respiration superficielle.

9 h. 05′	7,70
9 h. 28′	11,20
9 h. 40′	14,30
10 h. 30′	14,30
10 h. 50′	**15,60**
11 h. 05′	14,70
11 h. 30′	14,60

Le 4e jour (72 heures après la brûlure), l'animal est remis au calorimètr e à 10 h. 30 A jeûn depuis l'avant-veille. Température rectale 39°6.

10 h. 45′	7,70
11 h. 10′	14,90
11 h. 50′	15,60
12 h. 20′	16,20

Temps	Calories
12 h. 45′	16,70
1 h. 15′	**16,90**
1 h. 45′	13,30
2 h. 00′	12,40

Refus d'aliment. Prend de l'eau. Le 5e jour (96 heures après la brûlure), température rectale 38°.

9 h. 30′	0
10 h. 00′	7,90
10 h. 35′	9,70
11 h. 05′	9,90
11 h. 30′	**10,50**
12 h. 00′	10,20
12 h. 30′	9,80

Mort à 3 heures (102 heures après la brûlure).

Expérience VII. — Chien roux, 3750 gr., à jeûn depuis 12 heures. Température rectale 38°9.

Temps	Calories
3 h. 50′	0
4 h. 00′	0,70
5 h. 00′	5,60
5 h. 40′	**7,10**
6 h. 00′	7,10
6 h. 20′	7,00
6 h. 30′	6,40

Le lendemain, à 8 heures, brûlure, sans anesthésie, du train postérieur par l'eau à 97°. Agitation très vive. Calorimétrie. Température rectale 38°2.

11 h. 30′	
11 h 40′	0,80
12 h. 20′	7,00
12 h. 35′	12,30
12 h. 50′	**12,60**
1 h. 25′	12,60
1 h. 45′	12,40

Le soir, à 6 heures (10 heures après la brûlure), température rectale 37°9.

6 h. 15′	0,70
7 h. 00′	10,50
7 h. 30′	12,30
8 h. 00′	**12,40**
8 h. 20′	12,10
8 h. 50′	11,90

A 9 heures, prend un peu de lait. Le lendemain, à 11 heures (27 heures après la brûlure), température rectale 33°7.

11 h. 30′	0,70
12 h. 00′	5,00

Temps	Calories
12 h. 30′	7,80
1 h. 00′	10,50
1 h. 15′	**12,40**
1 h. 30′	11,90

Le soir, prend du lait et un peu de pain. Le surlendemain de la brûlure, à 6 h. 35′ (58 heures après l'échaudement), température rectale 38°6.

6 h. 35′	0,60
7 h. 00′	6,30
7 h. 30′	9,10
8 h. 00′	11,90
8 h. 30′	12,00
9 h. 00′	**12,60**
9 h. 20′	12,60
9 h. 45′	12,40
10 h. 00′	11,90

Le chien mange sa ration de pain et de lait. Le 3e jour, à 2 heures (78 heures après la brûlure), température 38°4.

2 h. 20′	4,90
2 h. 50′	8,60
3 h. 10′	9,80
3 h. 40′	11,40
4 h. 00′	11,90
4 h. 15′	**12,50**
4 h. 25′	11,90

Inappétence. Selles hémorrhagiques. Mort le 5e jour. Autopsie : Quelques ulcérations duodénales.

Nos expériences peuvent, au point de vue des résultats obtenus, être classées en deux séries; l'une où le shock, aigu ou ralenti, peut être seul mis en cause pour expliquer la mort, l'autre où les opérés paraissent y avoir échappé jusqu'à un certain point.

Les cas de la première série (I, II, III, IV et V), dans lesquels la survie a été respectivement de 18, 24, 14, 22, 53 heures, montrent tous ce fait important, qu'à la suite d'une brûlure grave, de nature à produire des troubles du shock nerveux, en même temps que la température rectale s'abaisse, la quantité de radiations caloriques émises diminue dans une notable proportion; les chiens I, II, V ont été opérés sans anesthésie; quant au chien IV, brûlé pendant l'anesthésie chloroformique, la survie n'a été que de 14 heures, ce qui montre bien l'intensité de l'ébranlement nerveux ressenti. Dans tous ces cas, la même diminution calorimétrique s'est produite, débutant déjà un quart d'heure (IV), ou une demi heure (II) après l'échaudement. Dans les cas IV concernant cette fois, le lapin,

très sensible, comme on sait, aux phénomènes nerveux de la brûlure, le sang a été soustrait à l'action de la chaleur par la ligature élastique de la racine des membres, brûlés ensuite.

Cette opération n'a pas empêché la chute du rayonnement et l'hypothermie (la température tombe de 37°4 à 36°2). Cette action de la chaleur sur le sang n'intervient donc pour rien dans la production du phénomène. Quant à la cause de celui-ci, il nous faut la rapporter au ralentissement des échanges nutritifs dont nous avons plus haut montré l'existence.

Le shock de la brûlure frappe l'organisme dans ses fonctions vitales; son influence se fait sentir sur l'intimité des tissus; elle diminue l'énergie des oxydations et conséquemment la quantité de chaleur produite. Dans le cas de notre première série de recherches, nous faisons donc nôtre, la théorie qu'émettaient BOYER et GUINARD, sans l'appuyer toutefois d'aucune donnée d'expérience.

Dans les autres cas que nous rapportons, au contraire, et dans lesquels la survie a été plus longue, la brûlure agit d'une façon inverse sur le résultat obtenu; à la suite de la vaso dilatation eutanée qui suit rapidement la constriction vasculaire périphérique, le sang qui circule en plus grande quantité dans la peau, perd davantage de son calorique; d'où l'élévation des radiations thermiques. Un fait analogue se passe après une saignée importante; il se produit une vaso-dilatation périphérique s'accompagnant d'une augmentation du rayonnement(1).

Dans ces cas, le shock initial n'a pas été suffisamment intense, pour agir, comme inhibiteur, sur les échanges organiques; si dans la suite, ceux-ci sont influencés, cette intervention est masquée. au point de vue des mesures calorimétriques, par les effets de la vaso-dilatation périphérique, que nous avons montré être un symptôme réflexe de nature paralytique. Ainsi se trouve confirmée encore, l'action de la brûlure sur le fonctionnement du système nerveux central.

Nous avons pratiqué, dans le cas VI, une injection rachidienne de cocaïne; il faut noter à ce propos que l'influence de celle-ci sur les phénomènes thermiques, influence bien étudiée par CORIN (2), ne peut être mise en cause ici étant donnée la faible dose (0,01 gr.) injectée, et le temps écoulé entre le moment de l'injection et celui de la mise au calorimètre (plus de 1 heure et quart).

---

(1) FRÉDÉRICQ : *Des soustractions sanguines*. Mémoires couronnées. Acad. Méd. Belg., 1886.

(2) CORIN : *Recherches sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques des poisons de la série de la cocaïne*. Travaux de thérapeutique expérimentale. Liège, 1894.

IV. — Etude du sang chez les brûlés.

§ I. Propriétés physiques.

Nous avons vu, dans l'exposé historique que plusieurs auteurs se sont préoccupés des altérations du sang chez les brûlés. Au point de vue spécial des propriétés physiques, nous avons cité l'opinion des observateurs (Baraduc, Bérard, Maisfn, Köhler (1)) qui avaient noté, dans leurs autopsies, l'état poisseux, épaissi du sang, auquel ils faisaient jouer un rôle — purement mécanique — dans les troubles circulatoires de la brûlure. Un traitement efficace devait d'après eux, augmenter la masse liquide du sang, le fluidifier et arrêter le mouvement d'exosmose.

Tappeiner examina, à ce point de vue, le sang de 4 brûlés et y trouva une diminution de liquide. Alors que la teneur en eau est chez l'homme normal de 78,6 à 76,1 pour cent, chez la femme 76,1 à 74,5, le sang des individus brûlés en contenait respectivement 70,17; 71,61; 70,69; 78,28 %. Il y avait donc ici une diminution de 4 à 8 pour cent.

Hock et Schlesinger observèrent que la densité augmente pendant les premières heures après la brûlure, pour diminuer au bout d'un jour environ. Schlesinger trouva les chiffres suivants chez l'homme (densité normale 1,060).

2 heures après la brûlure	D : 1,062	
4 » » » »	D : 1,065	
18 » » » »	D : 1,068	
20 » » » »	D : 1,069	
23 » » » »	D : 1,068	mort au bout de 24 heures.

Et dans un autre cas où la survie fut de 31 heures :

6 heures après la brûlure	D : 1,072
18 » » » »	D : 1,069
27 » » » »	D : 1,061

Hock observa même 7 heures après une brûlure une densité de 1,075. Nous avons vérifié expérimentalement ces données cliniques.

Nous avons d'abord voulu nous rendre compte des variations que subissent les quantités relatives de globules et de plasma, après une brûlure. Nous avons utilisé à cet effet l'hématocrite de Daland (2).

Cet appareil est basé sur le principe de la précipitation par la force centrifuge (10.000 tours à la minute) des éléments solides renfermés dans un volume déterminé de sang, contenu dans un tube de verre très étroit, gradué en 100 parties.

(1) Köhler : *Ueber Thrombose und Transfusion.* (Inaug. Diss. Dorpat, 1877).

(2) Judson Daland : *Ueber die Brauchbarkeit der Centrifugalkraft für quantitativen Bluntuntersuchungen.* (Arch. f. die gesammte Physiol., Bd. LX.)

Le sang doit être recueilli toujours dans les mêmes conditions; parfois nous prélévions un échantillon de sang par une incision faite à l'oreille de l'animal en expérience (il faut éviter dans ce cas d'exercer le moindre massage sur le vaisseau ouvert). D'autres fois nous avons puisé le sang directement dans une artère (carotide ou fémorale).

Le procédé à l'hématocrite présente l'avantage de ne nécessiter que quelques gouttes de sang pour son exécution. Il met aussi à l'abri des erreurs pouvant résulter d'une saignée plus importante (comme dans le procédé de HOPPE-SEYLER).

Expérience I. — Lapin de 3 kilogr., prise de sang à 4 heures (oreille).

Globules (rouges et blancs)	35 %
Plasma	65 %

A 5 heures brûlure des pattes postérieures par un bain à 86° pendant une demi minute. A 6 heures prise du sang (oreille).

Globules	37 %	
Plasma	63 %	(diminution 2 %).

A 9 heures (4 heures après), nouvelle prise de sang contenant :

Globules	39 %	
Plasma	61 %	(diminution 4 %).

Mort à 10 heures. A l'autopsie, un léger œdème des régions brûlées.

Expérience II. — Lapin de 2500 gr. A 10 heures, le sang pris par une incision de la peau d'une patte postérieure, contient :

Globules	37 %
Plasma	63 %

A 11 heures, on anémie les oreilles par compression à l'aide d'une pince de DOYEN appliquée à leur base. Les oreilles, complètement exsangues sont insensibles (les filets nerveux ont été détruits). On les plonge dans de l'eau à 68° pendant une minute. Lorsque les oreilles sont refroidies, on enlève les pinces, et la circulation se rétablit, quoique avec difficulté.

A 12 heures (1 heure après), le sang de la patte contient :

Globules	39.50 %	
Plasma	60.30 %	(diminution 2.50 %).

Le lendemain à 9 heures (22 heures après la brûlure), les oreilles sont fortement œdématiées; l'épiderme est excorié et laisse suinter une sérosité claire. Un nouvel échantillon de sang pris à la patte donne :

Globules	43 %	
Plasma	57 %	(diminution 6 %).

Le surlendemain (44 heures après la brûlure), le sang donne sensiblement le même résultat.

Globules	42.5 %	
Plasma	57.5 %	(diminution 5.5 %).

3 jours après le sang est redevenu à peu près normal :

Globules	38.5	
Plasma	61.5	(diminution 1.5 %).

L'animal guérit de sa brûlure.

Expérience III. — Chien de 20 kilogr., nous a servi à l'étude graphique.

Le 27. L'hématocrite donne, pour le sang de la carotide :

Globules	45 %
Plasma	55 %

A 6 heures, échaudement du train postérieur par l'eau à 98°. On prend un échantillon de sang à 10 heures (4 heures après).

Globules	60 %	
Plasma	40 %	(diminution 15 %).

Le 28, à 10 heures (16 heures après la brûlure), le sang de l'oreille donne :

Globules	69 %	
Plasma	31 %	(diminution 24 %).

Le soir du même jour, à 6 heures (24 heures après la brûlure, œdème assez prononcé des pattes échaudées. Sang de la carotide :

Globules	72 %	
Plasma	28 %	(diminution 27 %).

Le 29, à 8 heures du matin (38 heures après la brûlure), sang de l'oreille :

Globules	70 %	
Plasma	30 %	(diminution 25 %).

Mort le 30 (survie : 52 heures).

Expérience IV. — Chien de 35 kilogr. (expérience d'occlusion aortique).

Le 14, à 5 heures, l'hématocrite donne :

Globules	47 %
Plasma	53 %

A 5 h. 30', occlusion de l'aorte abdominale suivie, 8 minutes après, de la brûlure à l'eau (92°) du train postérieur.

A 6 h. 15' (3/4 d'heure après la brûlure), on obtient :

Globules	52 %	
Plasma	48 %	(diminution 5 %).

Le lendemain, à 10 heures (16 heures après la brûlure) il n'existe qu'un très léger œdème des membres brûlés. Le sang de l'oreille contient :

Globules	68 %	
Plasma	32 %	(diminution 21 %).

Le surlendemain, à 11 heures (41 heures après la brûlure), l'hématocrite donne

Globules	66 %	
Plasma	34 %	(diminution 19 %).

Mort le 4e jour de septicémie (foyers purulents à streptocoques dans la rate et les poumons.

Expérience V. — Chien de 12 kilogr., sang de la carotide à 4 heures.

Globules	49 %
Plasma	51 %

A 4 h. 15', anesthésie chloroformique et brûlure du ventre et du thorax à l'eau bouillante.

1/2 heure après le sang de la carotide est composé de

Globules	51 %	
Plasma	49 %	(diminution 2 %).

Le lendemain, à 10 heures (18 heures après la brûlure, sang carotidien.

Globules	69 %	
Plasma	31 %	(diminution 20 %).

Ces expériences traduisent très clairement l'épaissement du sang qui se produit chez les brûlés. La perte de liquide débute très tôt; elle est déjà sensible 1/2 heure après la brûlure (V) et va en augmentant pendant les 24 premières heures; à partir de ce moment, elle diminue, la proportion de plasma restant néanmoins inférieure à la normale. La perte de liquide a été dans ces recherches jusque 27 %. Les cas II et IV dans lesquels, bien que le sang ait été soustrait à l'action directe de la chaleur (pincement des oreilles, occlusion aortique) l'épaississement du sang à été aussi considérable, prouvent à l'évidence qu'il ne faut pas chercher la cause de ces modifications physiques dans le sang lui-même; On doit admettre ici une action directe de la chaleur sur les parois vasculaires du territoire brûlé, qui laisseraient alors transsuder la partie liquide du sang dans les tissus ambiants; ainsi se produirait cet œdème, pour ainsi dire constant dans les régions brûlées et qui ne serait qu'une amplification du phénomène de formation des phlyctènes. — Cette transsudation qui s'échappe des capillaires n'est pas seulement aqueuse, elle contient des albumines du plasma, ainsi que TAPPEINER l'a constaté. — Ainsi se trouvent anéanties les opinions de FOA(1) qui admet une action directe de la chaleur sur le plasma, et de HOCK(2) pour qui cette action s'exercerait sur les globules rouges.

Le nombre des globules augmente donc, d'une façon notable dans le sang des brûlés, proportionnellement à la perte du liquide. Les chiffres transcrits plus haut qui se rapportent à leur volume ponr 100 parties de sang, donnent en les multipliant par 100.000 le nombre de globules rouges par centimèsre cube de sang. Dans le cas n° III, ce nombre passe de 4 1/2 millions à 7.200.000. (VON HOSSLIN a trouvé chez l'homme, des chiffres de 8.960.000 de globules rouges par centimètre cube après une brûlure étendue.) Remarquons ici que les chiffres de globules se rapportent

(1) Revista sperimentale di freniatria et di med. legale, 1881, III.

(2) Wiener med. Wochensch., 1893, n° 17.

exclusivement aux hématies, le procédé employé ne permettant pas un dosage rigoureux des leucocytes (1).

En présence de cette constatation, il était intéressant de poursuivre les variations des autres éléments du sang. Nous avons dosé, dans ce but, la quantité d'hémaglobine, de fibrine, de résidus sec et des sels minéraux.

Dans les 4 cas de brûlures qu'il a observés chez l'homme, TAPPEINER constata que la quantité d'hémoglobine pouvait doubler. LESSER (2) a signalé une légère augmentation de la teneur du sang en hémoglobine. Quant à l'état physique de celle-ci, on constate assez souvent qu'une partie d'hémoglobine est dissoute dans le sérum; ce fait n'est cependant pas constant. Nous avons à diverses reprises, recueilli la totalité du sang de chiens brûlés, en vue de nos recherches sur sa toxicité, et nous n'avons observé la coloration du sérum que dans 3 cas sur 10. Dans nos recherches à l'hématocrite, nous l'avons rarement rencontrée. LESSER, à qui l'on doit des recherches très nombreuses sur l'hémoglobinurie, l'a rencontrée dans un grand nombre de cas.

Quant à la quantité d'hémoglobine dissoute dans le sérum, elle est toujours minime (SONNENBURG). HOPPE-SEYLER a trouvé dans deux cas 2,4 %, dans un autre 5 % de la quantité totale d'hémoglobine, passée en solution. Nous reviendrons plus loin sur cette question. N'ayant pas à notre dispositon de spectro-photomètre, seul appareil pouvant fournir des résultats rigoureux, nous nous sommes servis pour le dosage de la matière colorante, de l'hémoglobinomètre de GOWERS. Nous n'avons donc obtenu que des valeurs relatives. (Les animaux nous ont servi en même temps à d'autres recherches.) Voici quelques-unes de nos expériences :

Expérience VI. — Chien de 8 kilogr. Niveau obtenu à l'appareil de GOWERS : 40 2 heures après une brûlure étendue, le niveau dans le tube chromométrique est de 65. La teneur du sang en hémoglobine avant la brûlure, est donc avec celle du sang, 2 heures après, dans le rapport de 4 à 6,5, c'est-à-dire qu'il y a augmentation de 62,5 %.

Expérience VII. — Chien de 12 kilogr.

Valeur chromométrique : 46.

Après une brûlure étendue à toute la face ventrale du tronc, elle devient, après 6 heures, 58 (augmentation de 24,4 %).

Après 14 heures : 77 (augmentation de 70 %).

---

(1) Nous n'avons jamais, en tous cas, pas plus que HOCK, observé une augmentation des leucocytes aussi intense que celle décrite par WERTHEIM où le nombre des globules blancs égalait celui des globules rouges.

(2) Virch. Arch., Bd. 79, p. 271.

Expérience VIII. — Chien de 7 kilogr. Niveau du mélange d'eau et du sang : 52. Ligature des pattes et échaudement de celle-ci ; 8 heures après, le niveau est de 88, d'où augmentation de 5.2 à 8.8, c'est-à-dire de 69.2 %.

Les chiffres concordent complètement avec les données de l'hématocrite ; nous avons vu dans l'expérience III la proportion de globules rouges augmentée de 45 à 72 %; ici nous obtenons une augmentation d'hémoglobine (VII) allant de 46 à 47. Il y a dans les deux cas augmentation de près du double, des globules et de l'hémoglobine. Remarquons encore (VIII) que l'augmentation d'hémoglobine se produit même si la chaleur n'a pu agir sur le sang. On peut donc attribuer l'augmentation de la valeur chromométrique, à la concentration du sang que nous avons signalée plus haut.

Quant à la qualité de l'hémoglobine le spectroscope ne nous a jamais permis de constater de modification chimique, spécialement de méthémoglobine, comme nous le verrons dans l'étude des gaz du sang.

Il nous faut rappeler ici un symptôme relativement fréquent des suites de brûlure, l'hémoglobinurie. Elle a été signalée d'alors par KLEBS(1) et a depuis fixé l'attention de nombreux auteurs. LESSER qui a déterminé le moment de son apparition conclut que ce symptôme est précoce — il se montre 1 heure environ après la brûlure — et qu'il disparait rapidement 24 heures en moyenne. Quant à sa signification, les auteurs s'accordent à la considérer comme le résultat de la destruction d'un certain nombre de globules rouges par la chaleur (STRÜMPELL(2), LANDOIS(3), etc.) destruction sur laquelle nous nous sommes étendus dans l'exposé historique.

Nos observations personnelles confirment cette manière de voir ; nous n'avons jamais rencontré l'hémoglobine dans le cas où nous avons empêché, par un des procédés déjà cités, la chaleur d'agir sur le sang lui-même. Ce symptôme ne peut, d'après la plupart des auteurs, amener la mort, il indique seulement des altérations plus ou moins étendues des globules sanguins; c'est un effet mais non une cause.

Un élément important du sang, au point de vue qui nous occupe, est la fibrine, ou plutôt son antécédant le fibrinogène. Celui-ci nous intéressait d'autant plus qu'il est en relation très intime avec le ferment de la fibrine, auquel FOA attribuait une importance capitale, dans la mort par brûlure.

---

(1) Handbuch der Pathol. Anatomie. 1868.

(2) Lehrb. der spec. Pathol. et Ther. 1887, II.

(3) Lehrb. der Physiol. 1891.

Aucun auteur à notre connaissance, ne s'est occupé jusqu'ici de cet élément. Nous nous sommes servis pour le dosage de la fibrine, de la méthode de Hoppe-Seyler, classique en physiologie.

Expérience IX. — Chien roux de 25 kilogr. (taille permettant d'exclure l'influence de la saignée sur la composition du sang).

A 10 h. 30', pris dans la carotide 57,78 gr. de sang, qui fournissent 0,1805 gr. de fibrine sèche, soit 0,3141 %.

A 4 h. 30' du soir, brûlure à l'eau bouillante des 4 membres.

A 6 h. 45'. Seconde prise de 63,10 gr. de sang, contenant 0,2105 gr. de fibrine sèche, soit 0,3336 % (soit une augmentation de 0,0195 % au bout de 2 heures).

Le lendemain, à 9 h. 30', troisième prise de 59,885 gr. de sang carotidien. Ce sang fournit 0,2590 gr. de fibrine, soit 0,4325 % : il y a donc augmentation totale de 0,1184 %, 17 heures après la brûlure.

A 5 h. 30, (25 heures après la brûlure), on prélève 59,905 gr. de sang dans la carotide. Il donne 0,231 gr. de fibrine sèche, soit 0,5768 gr. %, soit une augmentation totale de 0,2622 %.

Le chien meurt le lendemain.

Ce résultat, vérifié dans d'autres expériences, est intéressant en ce qu'il nous montre que, malgré la diminution du plasma sanguin après la brûlure, il se produit une augmentation de la proportion de fibrinogène dans celui-ci. (Nous avons obtenu des chiffres identiques dans un cas de brûlure des 4 membres ligaturés au préalable, confirmation de nos idées sur l'action vasculaire de l'échauffement.) Il montre que la transsudation que nous avons signalée plus haut, ne porte pas sur tous les éléments du plasma, mais surtout — mais non exclusivement — sur sa partie aqueuse (1).

C'est encore ce que montrent les dosages du résidu sec et des sels du sang.

Le résidu sec s'obtient en laissant séjourner un poids donné de sang à l'étuve, à 120°, pendant une vingtaine d'heures, après que l'on a chassé le plus d'eau possible par l'évaporation au bain-marie. Ce résidu sec, pesé, est alors calciné et fournit le poids des sels minéraux.

Expérience X. — Chien noir de 16500 gr.

On prend dans la carotide un échantillon de sang de 11,7875 gr. En le traitant

---

(1) L'influence des saignées répétées ne peut entrer ici en ligne de compte ; outre que la quantité de sang prélevée a toujours été faible vis-à-vis de la quantité totale, les saignées avaient dû avoir plutôt pour effet de diminuer les proportions de fibrinogène (résorption de lymphe, plus pauvre en fibrine que le sang, d'après Schmidt, Gubler et Quévenne, etc.). En attribuant une certaine influence à ces soustractions sanguines, les taux d'augmentation de fibrinogène que nous avons obtenus seraient donc plutôt trop faibles.

comme il vient d'être dit, on obtient un résidu sec du poids de 2,639 gr. Le résidu sec % est donc de 23,239.

Ce résidu, incinéré, fournit 0,0497 gr. de sels minéraux, soit 0,4216 %. L'animal est alors soumis à un échaudement étendu à tout le tronc. (Prise d'un tracé graphique de la brûlure après section des nerfs vagues au cou.) 7 heures après, une nouvelle prise de 11,0723 gr. de sang donne un résidu sec de 2,9093 gr., soit 26,275 %, et un poids de cendres de 0,0503 gr., soit % 0,4542.

Nous obtenons donc ici, 7 heures après la brûlure, une augmentation de résidu sec égale à 0,34 gr. et une augmentation des cendres de 0,0326 gr. pour 100 gr. de sang; le résidu sec, qui comprend tout le sang, moins l'eau, est donc accru de 8 % environ, le poids des sels (surtout le fer de l'hémoglobine) de 14 % environ.

Ce résultat est l'expression de l'épaississement du sang et de l'augmentation de la quantité d'hémoglobine.

Nous ne nous étendrons pas sur les chiffres d'autres expériences qui nous conduiraient aux mêmes constatations.

Nous pouvons de nos recherches conclure ce qui suit :

1° Il se produit après les brûlures un épaississement du sang, d'autant plus marqué que la brûlure a été plus étendue.

Cet épaississement se traduit par une augmentation relative *a)* du nombre des globules qui peut passer jusqu'au double de sa valeur, *b)* par un accroissement de matière colorante, *c)* par une augmentation du résidu sec et des cendres.

2° Il débute immédiatement après la brûlure et diminue 24 heures après.

3° Il s'explique par une transsudation de plasma dans les tissus échaudés qui s'œdématient. Cette transsudation ne porte pas sur le plasma en totalité; une certaine proportion de fibrinogène est retenue dans les vaisseaux.

4° Cette transsudation est due exclusivement à l'action de la chaleur sur les parois vasculaires, et non à une action sur le plasma sanguin, comme le pense FOA, ou sur les globules rouges, comme l'admettent HOCK et SCHLESINGER.

5° La dissolution de l'hémoglobine dans le plasma, et son passage dans l'urine (hémoglobinurie) nous paraissent bien dues aux altérations d'un certain nombre de globules rouges causées directement par leur contact avec l'agent thermique.

§ II. Coagulabilité.

Etant donnée la multiplicité des altérations décrites dans le sang des brûlés, on est en droit de se demander si le processus de coagulation n'est pas modifié par la brûlure. Ce point spécial n'a fait encore l'objet d'aucune recherche expérimentale.

Plusieurs auteurs ont cherché, à l'autopsie, l'état fluide ou coagulé du sang dans le cœur et les gros vaisseaux; les données recueillies sont extrêmement discordantes, ce qui devait arriver a priori, si l'on songe aux multiples conditions (la durée de l'agonie entr'autres) qui influencent les résultats obtenus, et que ces auteurs négligent, pour la plupart, de fixer dans la mesure du possible.

Quant à la coagulabilité du sang pendant la vie, Köhler (1) observe une diminution de celle-ci après la brûlure, mais sans donner de détails à ce sujet.

Nous avons suivi, pour mesurer le temps au bout duquel le sang se coagule après sa sortie des vaisseaux, le modus operandi recommandé par Hayem (2), qui consiste à recevoir une quantité de sang, — toujours la même — directement à sa sortie du vaisseau, dans une petite éprouvette qu'on laisse s'emplir jusqu'à un niveau marqué d'avance. On note avec soin la température du milieu, et le temps devant servir de mesure à la coagulabilité, est compté d'une manière uniforme depuis l'issue de la première goutte jusqu'au moment où l'on peut retourner le vase, sans que la masse se déforme. On arrive ainsi avec un peu d'habitude, à une approximation suffisante (10 à 15 secondes). Ce procédé semble plus exact que les autres (procédé du cheveu, de Vierordt, etc.) Afin d'obtenir des résultats concordants, il faut de toute nécessité, multiplier les examens et prendre des moyennes; Hayem attire l'attention, avec raison, sur les multiples causes perturbatrices qui peuvent agir sur le processus de la coagulation. Nous avons taché de nous tenir toujours strictement dans les mêmes conditions.

Voici le résumé de quelques unes de nos expériences :

Expérience I. — Chien blanc de 25 kilogr. ; temps de la coagulation du sang retiré de la carotide : 2′15″ à 2′45″.

A 4 h. 30′, brûlure du ventre, du thorax et des pattes postérieures (eau 98°) sans anesthésie.

A 5 heures (30 minutes après), temps : 2′10″ à 2′30″.

---

(1) Loco cit.

(2) Hayem : *Le sang et ses altérations anatomiques*. Paris, 1889, p. 324.

A 6 h. 45' (2 h. 30' après), temps : 1' à 1'15''.

A 8 h. 30' (4 heures après), temps : 1' à 1'20''.

Le lendemain, à 9 h. 30' (17 heures après), temps : 2'45'' à 3'.

Le lendemain, à 4 heures (23 heures après), temps : 2'30'' à 2'45''.

Le surlendemain, à 8 heures matin (39 heures après), temps : 6'.

Mort le même jour, le soir, après une longue agonie. A l'autopsie, les 2 ventricules sont presque complètement remplis de caillots fibrineux, décolorés, se prolongeant dans la crosse aortique.

Expérience II. — Chien noir de 13 kilogr.

A 5 heures, sang artériel ; temps de coagulation 3' à 3'20''.

A 6 heures, brûlure des 4 membres, anémiés et ligaturés à l'aide de forts tubes de caoutchouc appliqués aussi haut que possible (eau bouillante, aspersion successive des 4 pattes).

A 6 h. 15', temps : 1' à 1'25''.

A 6 h. 45', temps : 50'' à 1'10'' (45 minutes après la brûlure).

Le lendemain, à 9 heures (15 heures après l'échaudement), temps : 1'30'' à 2'.

A 6 heures du soir (24 heures après brûlure), temps : 2' à 2'30''.

Le surlendemain, à 10 heures (40 heures après brûlure), temps : 4' à 4'30''.

Le chien est aspergé une deuxième fois d'eau bouillante, sur le thorax et l'abdomen. Une demie heure après la brûlure, le temps de coagulation est de nouveau retombé de 1'15 à 1'45'' et 1 h. 30' après la brûlure la coagulation est achevée au bout de 1'.

Le chien est trouvé mort le lendemain matin.

Expérience III. — Chien roux de 25 kilogr. (chien de l'expérience IX du dosage de la fibrine).

A 9 heures, temps : 2'30'' à 3'.

A 4 h. 30', brûlure des 4 membres (1 heure après), 1'10'' à 1'25''.

L'éprouvette conservée jusqu'au lendemain montre, au dessus du coagulam, une mince couche de serum coloré, par l'hémoglobine.

Le lendemain, à 12 heures (19 h. 30' après la brûlure), temps : 3' à 3'10''.

Le soir, à 5 heures (23 h. 30' après la brûlure), temps : 8' à 8'15''.

Mort le lendemain.

Expérience IV. — Chien de 8500 gr. Temps de la coagulation du sang, donné par une incision de l'oreille, 2'40'' à 3'10''.

Brûlure du train postérieur à 8 heures matin.

Le soir, à 7 heures (11 heures après), temps : 1'45'' à 2'15''.

Le lendemain, à 12 heures (28 heures après), tempo : 4'50'' à 5'15''.

A 7 heures soir (37 heures après), temps : 9'.

Le surlendemain, à 11 heures matin (53 heures après), temps : 3' à 3'20''.

Expérience V. — Chien de 12 kilogr. (de l'expérience V du § précédent). Sang de la carotide droite, temps 3' à 3'20''.

Brûlure du train postérieur à 4 heures.

Une demie heure après, temps : 2'30'' à 2''45''.

Le lendemain, à 3 heures (23 heures après), temps 8'30'' à 9'.

Mort à 6 heures.

La conclusion qui s'impose à l'examen de ces données de l'expérience, est qu'immédiatement après la brûlure, le sang devient plus coagulable, et que sa coagulabilité après être arrivée à un maximum — dans les 24 heures — diminue ensuite, pour redevenir presque normale (IV).

Le temps de la coagulation peut être déjà diminué de moitié, un quart d'heure après un échaudement étendu (II). Les phénomènes se montrent, malgé la soustraction du sang à l'action de la chaleur, et ils paraissent même être encore accentués (II).

Quel est le mécanisme de ces variations de la coagulabilité?

Nous avons vu plus haut qu'après la brûlure, le sang se concentre, et qu'il y a notamment augmentation de la proportion de fibrinogène. Or, celui-ci devrait retarder plutôt le moment de la coagulation, et sa diminution le hâter. C'est un fait bien connu en physiologie qu'après une saignée, par exemple, lorsque la résorption de lymphe intersticielle a dilué le sang et diminué sa teneur en fibrinogène, le sang se coagule beaucoup plus vite; tandis que si le sang contient une forte proportion de fibrinogène (sang de cheval 5 à 8 pour 1000) il se coagule d'une façon très lente, et peut même présenter la particularité connue sous le nom de « Crusta phlogistica ». Dans les premières heures qui suivent la brûlure, l'augmentation de fibrinogène devrait donc retarder la coagulation; c'est l'inverse qui se produit.

Remarquons que dans le cas (III), nous avons constaté la coloration du sérum par l'hémoglobine, l'augmentation de la coagulabilité peut s'expliquer en partie par le fait du passage de la matière colorante en solution (NAUNYN a montré que l'injection intra-vasculaire d'hémoglobine dissoute, provoque la formation d'une quantité considérable de ferment de la fibrine, et la production de coagulation intra-vasculaire parfois mortelle).

Mais dans les autres cas, où nous n'avons pu trouver cette hémoglobinémie (qui est, soit dit en passant, très appréciable à l'hématocrite), cette explication ne peut suffire, et nous sommes amenés à admettre une augmentation du ferment de la fibrine, indépendante du passage de l'hémoglobine en solution. Quelle serait la cause de cette production exagérée de ferment? Le cas n° II (ligature préalable des membres anémiés, avant la brûlure) est encore instructif à ce point de vue; nous y voyons que la coagulation est même plus avancée que dans les autres cas, alors que la chaleur n'a pu agir que sur les vaisseaux. On nous objectera, il est vrai, que la ligature de la racine des pattes, au tube d'ESMARCH a eu pour résultat de léser les parois vasculaires ou du moins de comprimer les endothélium et de le rendre plus rugueux, d'où, comme l'a montré

ALEX. SCHMIDT, surproduction de ferment. Il est peu facile d'échapper à cette critique, car si l'on veut soustraire le sang à l'action de la chaleur, on court toujours le risque, quelque soit le procédé employé, de léser en quelque point la paroi interne des vaisseaux. Or, nous nous sommes aperçus que, si l'on pratique la ligature des pattes postérieures chez un chien et si l'on examine la coagulabilité avant l'opération, un quart d'heure après le rétablissement de la circulation dans les membres, on ne trouve pas de modification appréciable de la rapidité de la coagulation. Cette critique tombe donc devant le rapprochement de ces deux expériences. Mais rien ne nous empêche d'admettre que cés lésions vasculaires, nécessaires à la production du ferment, sont produites par la chaleur elle-même. Nous avons vu, en discutant la pathogénie de la dyspnée de chaleur, que le tissu sous-cutané voit sa température s'élever sensiblement sous l'action de l'échaudement de la peau (LESSER, WERTHEIM, etc.).

A fortiori faut-il admettre que les capillaires et même les vaisseaux plus importants du derme lui-même sont soumis à une élévation de température beaucoup plus considérable. Chez nos chiens, après l'échaudement, les téguments, même dans les parties glabres, restaient brûlants pendant au moins une demi minute. Voilà donc réalisées les conditions qui permettent, grâce aux lésions de l'endothélium, la production exagérée du ferment fibrineux.

Nous rappellerons ici que FOA avait émis, sans l'appuyer d'aucune recherche in anima vili, cette théorie que la mort par brûlure serait due à une intoxication par le ferment de la fibrine. Sans vouloir le suivre dans son exclusivisme, nous pensons que cette substance a été peut-être trop négligée dans l'interprétation de certaines conséquences de la brûlure (thromboses et embolies signalées par divers auteurs) et dont la gravité ne peut être mise en doute.

Nous concluons donc(1) qu'il y a vraisemblablement surproduction de ferment de la fibrine, et que celle-ci est due selon toute apparence encore à l'action de la chaleur sur la paroi des vaisseaux.

Quant à la diminution de la coagulabilité du sang, qui se montre plus de 24 heures après une brûlure, nous pensons qu'elle est en rapport avec

(1) Nous n'hésitons nullement à reconnaître que nous sommes arrivés à cette hypothèse par exclusion; mais jusqu'à preuve du contraire, elle semble se rapprocher le plus des faits actuellementt connus sur les phénomènes si obscurs encore de la coagulation du sang, et l'on doit reconnaître à nos arguments au moins une grande probabilité. Nous ne disposons malheureusement aujourd'hui d'aucun moyen rigoureux de doser le ferment de fibrine, cet « être de raison », comme l'appelle CORIN (loco cit.).

l'accroissement de la proportion de fibrine. Elle coïncide en effet, avec le maximum de celle-ci (Expérience IV).

On voit par nos expériences que le retard apporté à la « prise » du sang peut être très considérable (III, IV et V).

La diminution de la coagulabilité est donc un fait tardif; il avait frappé déjà notre attention lorsque nous nous sommes occupés de la partie graphique de ce travail; lorsqu'en effet nous prenions un tracé chez un animal brûlé depuis plus d'un jour, la canule carotidienne pouvait rester pendant plusieurs heures sans s'obstruer par un coagulum, alors qu'immédiatement après la brûlure et malgré la présence de $MgSO_4$ en solution saturée, il se produisait à tout instant des caillots dans la lumière de l'instrument.

C'est encore à la diminution de la coagulabilité du sang un ou deux jours après la brûlure, que nous attribuons les ecchymoses sous-pleurales que nous avons trouvées dans certains cas chez des chiens morts d'asphyxie par occlusion trachéale, un certain temps après une brûlure grave. Nous avons vu au chapitre des fonctions bulbaires que parfois, bien que la hausse de pression fût minime lors de l'asphyxie, nous avons rencontré un semis d'ecchymoses sous les plèvres, particulièrement dans les sillons interlobaires. On sait que le chien se prête mal a la production de ces ecchymoses, à cause de la rapide coagulabilité de son sang (CORIN(1)). Il faut, pour les produire à coup sûr, dans les expériences, commencer par rendre le sang incoagulable par une injection d'extrait de sangsues ou de peptone; la brûlure produit le même effet que celle-ci; la diminution de la coagulabilité, 24 ou 30 heures après une brûlure, permet l'apparition des ecchymoses, lors d'une hausse de pression légère coïncidant avec un arrêt respiratoire.

§ III. GAZ DU SANG.

Les seuls auteurs qui se soient occupés de la variation de la composition des gaz du sang chez les brûlés, sont à notre connaissance, BOYER et GUINARD. Encore disent-ils ne pouvoir interpréter dans aucun sens les résultats auxquels ils sont parvenus et parmi lesquels plusieurs sont absolument discordants. Pour ceux qu'ils publient, et qui sont assez comparables, il faut remarquer que les auteurs ont négligé de fixer d'une façon précise le temps écoulé entre leurs analyses. Quoiqu'il en soit, voici les seuls résultats utilisables de leur étude.

---

(1) CORIN : Congrès de Méd. Lég. Brux., 1897.

Le 1er chiffre se rapporte au sang avant la brûlure (sang veineux); le 2e chiffre au sang après. — Les quantités sont calculées par 100 c.c. de sang.

	Moment de l'analyse après la brûlure	Quantité totale de gaz	Oxygène	CO_2	Azote
1	Lendemain	67 — 52	14 — 15	49 — 15	3 — 1
2	»	67 — 49	16 — 16	48 — 31	2 — 1
3	»	68 — 52	18 — 17	47 — 33	2 — 1,6

Ces résultats montrent une diminution du continu gazeux de sang après la brûlure; cette diminution portant surtout sur l'acide carbonique; l'oxygène est diminué dans un cas, augmenté dans un autre, et il reste au même taux dans un troisième. Il en est de même de l'azote.

Nous avons, pour l'extraction des gaz du sang, utilisé toujours le même procédé, fait auquel nous attribuons la constance de nos résultats. Un chien de forte taille étant fixé sur le dos, la jugulaire droite ou gauche est isolée et une ligature appliquée sur son bout périphérique; nous introduisons, par une petite boutonnière faite à la paroi du vaisseau, maintenu comprimé entre les doigts, le bec d'une sonde métallique nickelée de 3 à 4 millim. de diamètre; l'autre extrémité de celle-ci est terminée par un bout de tube de caoutchouc fermé par une pince à pression; tout l'instrument est rempli d'une solution de sérum physiologique (afin d'éviter l'introduction de l'air dans les vaisseaux). Le bec de la sonde est poussé avec précaution vers le milieu de la hauteur du ventricule droit. Cette opération se fait évidemment sous le couvert de l'asepsie; on ouvre immédiatement la pince à pression jusqu'à ce que le sang arrive à sortir de la sonde, et cela afin de chasser la solution introduite avec l'instrument. La sonde est mise alors en relation avec le bout supérieur d'une burette graduée, remplie de mercure; celui-ci s'écoule par la partie inférieure dans une seconde burette mobile en communication avec la première au moyen d'un tube de caoutchouc; on peut, en abaissant cette burette mobile, faire pénétrer dans la première une quantité exactement mesurée (au dizième de c.c. près) de sang que l'on injecte dans le ballon d'une pompe à mercure de GRÉHANT. Opérant sur le sang complet et non sur le plasma, nous n'avons pas introduit de liquide acide dans le ballon afin de dégager le CO_2 des carbonates alcalins du sang; on sait, en effet, que l'hémoglobine jouit de la propriété de décomposer ces carbonates dans le vide chaud.

Le ballon dans lequel on a fait le vide, au préalable est noyé complètement dans un bain d'eau que l'on peut porter à l'ébullition. Tous les joints de l'appareil sont enfermés dans des manchons remplis d'eau. Nous

avons fait l'analyse des gaz extraits, en nous servant de la méthode d'absorption de l'oxygène par l'acide pyrogallique, après que l'on a absorbé CO_2 par la potasse caustique; on note soigneusement la température et la pression barométrique, et les volumes obtenus sont ramenés à 0° et à la pression de 760 millimètres. Les volumes sont enfin calculés pour 100 c.c. de sang (l'analyse portant sur 50 c.c. environ).

Expérience I. — Chien noir de 40 kilogr., morphine 0,40. Sang de la jugulaire externe droite, à 5 h. 25', température rectale 37°8.

Volume total	63,8 c.c.
CO_2	43,2 c.c.
O_2	16,1 c.c.
N	4,5 c.c.

A 6 h. 15', brûlure des membres inférieurs à l'eau à 98°.

Une 1/2 heure après, à 6 h. 45', température rectale 35°9. Le sang de la jugulaire donne :

Volume total	48,4 c.c.
CO_2	29,6 c.c.
O_2	14 c.c.
N	4,8 c.c.

Mort accidentellement le lendemain. (Entrée d'air dans la jugulaire.)

Expérience II. — Chien blanc de 15 kilogr., morphine 25 centigr.

A 4 heures, 25 c.c. de sang, cœur droit.

CO_2	71 c.c.
O_2	11,3 c.c.
N	3,9 c.c.
Volume total	86,2 c.c.

A 4 h. 55' occlusion de l'aorte abdominale. A 5 heures, brûlure à l'eau (98°) du train postérieur. Une 1/2 heure après, prise du sang, cœur droit.

CO_2	57,2 c.c.
O_2	10,4 c.c.
N	4,1 c.c.
Volume total	71,7 c.c.

Mort le lendemain matin.

Expérience III. — Chien de chasse de 13 kilogr., injection de morphine : 15 centigr. Sang extrait du ventricule droit.

CO_2	70 c.c.
O_2	16 c.c
N	2 c.c.
Volume total	88 c.c.

L'animal est aspergé d'eau à 95° pendant une demie minute, 2 heures, après une prise de sang donne :

CO_2	59,4 c.c.
O_2	11,7 c.c.
N	2,4 c.c.
Volume total	73,5 c.c.

Mort le lendemain.

Expérience IV. — Chien noir de 13 kilogr. A 3 heures, sang cœur droit. Température rectale : 37°3.

CO_2	51,9 c.c.
O_2	13,9 c.c.
N	3 c.c.
Volume total	68,8 c.c.

A 4 heures, brûlure de tout le tronc et des pattes postérieures, eau 99°.

A 5 h. 30′, température rectale : 38°2. Sang cœur droit :

CO_2	43,6 c.c.
O_2	10,4 c.c.
N	5,1 c.c.
Volume total	59,1 c.c.

Le lendemain, à 10 heures (18 heures après), température rectale : 37°4. Sang cœur droit :

CO_2	42,1 c.c.
O_2	5,6 c.c.
N	1,8 c.c.
Volume total	49,5 c.c.

Mort 36 heures après la brûlure d'infection purulente (à la suite des prises de sang).

Expérience V. — Chien noir de 20 kilogr., non anesthésié, sang du cœur droit. A 4 heures, température rectale 38°6 :

CO_2	50,3 c.c.
O_2	14,1 c.c.
N	5,2 c.c.
Volume total	69,6 c.c.

A 5 heures, brûlure du train postérieur par l'eau à 99° ; à 6 h. 30′, température rectale 39°, le sang du cœur droit contient :

CO_2	45,2 c.c.
O_2	10,9 c.c.
N	6,3 c.c.
Volume total	62,4 c.3.

Le lendemain, température rectale 39°2, à midi :

CO_2	43,4 c.c.
O_2	11 c.c.
N	4 c.c.
Volume total	58,4 c.c.

Mort le surlendemain.

Expérience VI. — Chien noir de 15 kilogr.; sang du cœur droit, température rectale 38°5.

CO_2	68 c.c.
O_2	16 c.c.
N	4,4 c.c.
Volume total	88,4 c.c.

Brûlure à l'eau (96°) de la face ventrale, du tronc des membres.

Le lendemain, 26 heures après la brûlure, température rectale 36°. Le sang est poisseux, très coagulable. Le sang du cœur droit donne :

CO_2	53,7 c.c.
O_2	14,8 c.c.
N	5,3 c.c.
Volume total	73,8 c.c.

Le lendemain on fait une nouvelle prise de sang, qui fournit :

CO_2	43,2 c.c.
O_2	13,3 c.c.
N	3,6 c.c.
Volume total	60,1 c.c.

Les résultats de ces recherches sont absolument concordants. Il se fait après la brûlure et très rapidement après (phénomène constaté déjà au bout d'une 1/2 heure) une diminution très sensible de la totalité des gaz du sang.

Sur quel élément cette diminution porte-t-elle? Comme Boyer et Guinard le constatent, c'est surtout l'acide carbonique qui diminue; dans le cas n° I il tombe de 43,2 à 29,6 pour 100 c.c. de sang, dans les autres cas, la chute est un peu moins rapide. De son côté l'oxygène est diminué, mais dans des proportions plus faibles; la chute est la plus accusée dans le cas n° 3 où elle va de 16 à 11,7 %. Au bout d'un certain temps (1/2 heure, expérience V), cette diminution d'oxygène cesse; elle peut cependant continuer encore (expérience IV) jusqu'à 18 heures après la brûlure; à partir de 24 heures environ (expérience VI) la quantité d'oxygène reste stationnaire.

Quant à l'azote, il est, soit légèrement augmentée, soit légèrement diminué, mais ses variations restent dans des limites physiologiques.

De leurs expériences, Boyer et Guinard ne peuvent, disent-ils, tirer aucune conclusion. La concordance de tous nos résultats permet d'émettre les idées suivantes :

La diminution de CO_2 s'explique très facilement par la diminution du plasma, la concentration du sang. On sait, en effet, que l'acide carbonique est fixé à l'état de carbonates et de bicarbonates, surtout dans le plasma sanguin; une légère quantité seulement est fixée dans les globules.

Pour ce qui est de l'oxygène, on sait qu'il est fixé par les globules, et spécialement pour l'hémoglobine. C'est donc là que nous devons chercher la cause de sa diminution. Nous savons d'autre part que au moment où les gaz sont diminués, la quantité d'hémoglobine est augmentée — doublée même dans certains cas — (voir § I). Dans l'expérience II — analyse des gaz du sang avant et après la brûlure du train postérieur chez un animal dont l'aorte abdominale a été obstruée temporairement — la diminution de l'oxygène est à peine sensible (11,3 à 10,4 c.c. pour °/₀) et même, peut-on dire pratiquement nulle. Si l'on rapproche ces faits, on arrive à la conclusion qu'après la brûlure, l'hémoglobine est altérée dans sa composition chimique à tel point qu'une quantité plus grande de cette substance parvient à fixer moins d'oxygène que la dose habituelle d'hémoglobine normale. Cette altération est évidemment due à l'action directe de la chaleur (Expérience II). En quoi consiste-t-elle exactement?

Nous ne pouvons actuellement répondre à cette question que par des hypothèses. Nous avons vainement cherché, par l'examen spectroscopique, des altérations visibles de la matière colorante, spécialement au point de vue de la formation de méthomoglobine(1). Tous les auteurs signalent — et nous l'avons observé maintes fois nous-mêmes — la teinte « noire » du sang brûlé. Le sang qui présente cette teinte ne se différencie au spectroscope du sang normal, que par sa concentration plus forte ; toujours les deux raies de l'oxyhémoglobine se montrent, bien caractéristiques, quelque soit le moment où l'on fasse la prise du sang.

Les recherches dans cette voie, à l'aide des procédés spéciaux, présenteraient certainement un intérêt capital. On connait jusqu'à présent très peu les modifications chimiques de l'hémoglobine dans le sang en circulation ; on a signalé des combinaisons avec l'oxyde de carbone, l'acide cyanhydrique, l'acéthylène, le protoxyde d'azote, l'acide carbonique; on connaît enfin la méthémoglobine; il apparait comme certain a priori que d'autres modifications chimiques soient possibles. Pour ce qui est de celles qui nous occupent nous ne pouvons actuellement rien préciser, nous réservant de poursuivre nos recherches dans cette voie.

Mais nous ne sommes pas en mesure de nier les altérations — fonctionnelles ou autres — des érythrocytes. Le stroma globulaire joue, en effet, un rôle dans l'oxydation de la matière colorante. PREYER (2) a montré

---

(1) LESSER signale toujours les 2 raies de l'oxyhémoglobine dans les urines rouges de ses chiens brûlés.

(2) Cité par LANDOIS. (Lehrb. des Phys. Wien. 1891, p. 66.)

que l'absorption d'oxygène est plus rapide pour le sang lui-même que pour une solution d'hémoglobine. Quel que soit le rôle du corps cellulaire — rôle dont on ne connait rien jusqu'à présent — la cessation de son intervention expliquerait une partie de cette chute dans la teneur du sang en l'oxygène. Nous serions ramenés ainsi à la théorie de Lesser (altérations fonctionelles des globules rouges) que l'on a tant combattue sans pouvoir en démontrer complètement l'inexactitude.

§ IV. Toxicité.

Nous avons ensuite cherché à vérifier les faits encore si controversés, de la toxicité du sang et des tissus soumis à la brûlure.

Dans une première série d'expériences, nous avons procédé de la façon suivante :

A des chiens brûlés, après un temps variable, nous recueillons, aseptiquement par une saignée de la carotide, la totalité du sang, dans un flacon stérilisé; dans ce flacon plongent deux tubes, l'un destiné à conduire le contenu au dehors, l'autre — fermé par un tampon d'ouate — à laisser pénétrer l'air. On laisse le sang se coaguler, et au bout de 24 à 48 heures, on obtient la totalité du sérum par rétraction du caillot. C'est ce sérum, que nous injectons aseptiquement, dans la jugulaire d'un autre chien normal, lequel est observé d'une façon minutieuse.

Dans une autre série, nous procédons à une transfusion du sang complet, en mettant la carotide du chien brûlé en relation avec la jugulaire d'un autre chien du même poids, ou bien en utilisant les vaisseaux fémoraux. Les chiens injectés ont été dans un certain nombre de cas, anémiés avant l'injection, par une saignée plus ou moins abondante. Dans un cas nous avons saigné l'animal réactif, à blanc, pour lui transfuser immédiatement du sang de chien brûlé.

Nous avons aussi, dans certain cas de transfusion, fait précéder celle-ci d'une injection d'extrait de sangsues stérilisé par l'ébullition afin d'empêcher la formation éventuelle de caillots. Nous ne rapporterons pas ici les protocoles de nos expériences, qui nous ont toutes donné, sans exception aucune, des résultats complètement négatifs. Nos chiens injectés n'ont jamais présenté le moindre symptôme morbide; la température rectale n'a jamais varié, et les urines n'ont dans aucun cas été colorées. Nous avons vu dans notre court exposé historique que, alors que certains observateurs sont arrivés aux mêmes résultats négatifs (Trojanoff, Schjerning) d'autres au contraire (Awdakow, Tomasoli, etc.), disent avoir pu reproduire par l'injection intraveineuse de sang de chien brûlé,

à un autre chien, les symptômes que le premier présentait. Il faut faire remarquer que la symptomatologie des brûlures est loin d'être une chose uniforme. On ne voit pas comment cette injection pourrait reproduire les phénomènes que nous avons attribués : 1° au shock, par exemple, et qui consistent dans les troubles vasculaires et respiratoires tardifs que nous avons étudiés; 2° ou au ralentissement des échanges nutritifs; 3° ou enfin aux altérations sanguines dûes à la chaleur. Dans un certain nombre d'expériences de transfusion, les premières en date (LESSER, etc.), on est en droit d'incriminer au défaut d'asepsie pendant l'opération; le même reproche peut-il s'appliquer aux autres, ou faut-il faire en ligne de compte, comme le pense SCHJERNING, la défibrination du sang avant l'injection?

Quoiqu'il en soit, le résultat négatif de nos recherches nous interdit d'attacher aucune créance aux conclusions que ces auteurs donnent de leurs essais.

Nous avons aussi recherché si le sang n'est pas le siège, à certain moment, après la brûlure — d'un envahissement microbien —, et nous pensions a priori assister à une invasion de la circulation, soit par les germes ordinaires de la suppuration, ou de la putréfaction, soit par les microbes intestinaux. Nous avons fait alors des prises aseptiques de sang en tubes scellés, de même que des ensemensements sur gélatine (tubes et plaques), sur bouillon et sur gélose. Dans les tubes scellés, l'oxyhémoglobine ne s'est jamais réduite — indice de l'absence de germes aérobies — et nos cultures sont restées vierges.

Nous avons obtenu un seul résultat positif — dans le cas d'un chien brûlé ayant subi l'occlusion de l'aorte ordinaire —; cette dernière opération a vraisemblablement introduit dans ce cas-ci un certain nombre de germes dans la circulation; la rate et les poumons nous ont montré de nombreux foyers purulents à streptocoquee dorés, TSCHMARKE (loc. cit., p. 374) dit avoir observé une infection par streptocoques dans un cas de brûlure par la chaux vive; outre que l'on peut attribuer à l'infection des escharres (survie 6 jours) il faut remarquer que l'examen bactériologique du sang n'a été fait qu'après la mort (l'auteur ne cite pas combien de temps après), ce qui enlève une bonne partie de son importance à ce résultat positif.

Nous concluons donc que 1° la transfusion de chien brûlé — soit le sang total, soit le sérum seul — n'est toxique à aucun moment après la brûlure, pour d'autres chiens — normaux ou anémiés au préalable; 2° il ne se produit pas après la brûlure d'envahissement microbien du sang, que l'on puisse rapporter directement à celle-ci.

Nous avons passé sous silence jusqu'ici les altérations des globules

sanguins; ces altérations ont été bien observées et minitieusement décrites par les auteurs; nous n'ajouterons rien à leur description. Nous rappellerons seulement ici que, sur la foi de notre analyse des gaz du sang, nous avons admis des altérations spéciales de la matière colorante — que nous ne pouvons préciser autrement pour l'instant, étant donnée l'insuffisance de l'état de la chimie sur cette question, et nous avons dit ne pouvoir exclure les altérations du stroma globulaire — s'accompagnant ou non de lésions histologique. (La vitalité du protoplasme ne peut-elle être modifiée, même sans modifications visibles extérieurement?)

Quoiqu'il en soit, nous avons tout lieu jusqu'ici d'attribuer un certain rôle au sang et à ses modifications dans la pathogénie de la mort par brûlure. Cette conviction s'appuye sur les faits suivants :

a) La brûlure du train postérieur chez un chien dont l'aorte abdominale est obstruée temporairement, permet une survie plus longue que si le sang a été laissé au contact de la chaleur; il ne se produit pas d'hémoglobinurie, et la teneur du sang en oxygène n'est pas diminuée sensiblement. (Les capillaires de la peau ne sont jamais, il est vrai, absolument exsangues après l'opération sur l'aorte; un certain nombre de globules rouges peuvent alors être altérés par la chaleur.) L'occlusion aortique n'empêche pas cependant les conséquences désastreuses du shock, et les autres manifestations secondaires tenant à la dénutrition, à la suppuration, etc. Elle est du reste, par elle-même, une opération grave.

b) La ligature des membres, anémiés par compression, avant la brûlure de ceux-ci, produit les mêmes effets empêchants que l'occlusion aortique, mais à un degré plus considérable; nous avons vu survivre plusieurs animaux à des brûlures de l'espèce, et qui sont parvenus à surmonter les suites du shock ralenti.

c) Si l'on comprime à l'aide de pinces de Doyen, la base des deux oreilles anémiées au préalable chez un lapin, de façon à obstruer les vaisseaux et à léser dans une certaine mesure les filets nerveux des oreilles, l'échaudement de celles-ci, suivi du rétablissement de la circulation, permet à l'animal de survivre à ses brûlures. Le shock est entravé par les lésions des nerfs sensibles; il peut succomber 5 ou 6 jours après, si les oreilles, œdématiées (voir plus haut), sont le siège de la suppuration.

V. — Toxicité des tissus.

Lorsque nous avons entrepris ce travail, nous avons été séduit par les conclusions de ces auteurs qui attribuent la mort des brûlés à une intoxication ptomaïnique. Les résultats qu'ils publient ont, comme nous

l'avons montré dans la partie bibliographique, une allure absolument définitive, et semblent avoir tranché la question. Les résultats de nos expériences sur la non-toxicité du sang de brûlé, nous firent bientôt changer d'opinion; mais pour nous mettre à l'abri de ce reproche que le « poison des brûlés » n'existe dans le sang qu'en dose extrêmement faible (?) (AJELLO et PARASCANDOLO), nous avons voulu vérifier les conclusions de ces auteurs, en nous servant des mêmes procédés. Plusieurs chiens qui nous avaient servi à d'autres recherches et qui avaient subi des brûlures graves, ont été sacrifiés — à des moments variant entre 6 et 48 heures après l'échaudement — par la saignée de la carotide; le sang a été recueilli aseptiquement. Nous avons ensuite, au moment de la mort, recueilli, après asepsie du champ opératoire, des fragments de peau, avec son tissu cellulaire, et de muscles de la région brûlée; ces organes, de même que le sang ont été traités par la méthode de BRIEGER (pour la peptotoxine) — employée par KIJANITZIN et les auteurs cités plus haut — dans un appareil extracteur de grandes dimensions. Dans certains cas, nous avons obtenu un résidu jaune-brunâtre à odeur désagréable donnant dans l'eau une solution brune un peu trouble; mais ce résidu n'a jamais présenté les réactions spéciales des ptomaïnes, son injection à des grenouilles et à des chiens de petite taille n'a jamais produit le moindre symptôme pathologique (1). Ces résultats négatifs, joints à la non-toxicité du sang, nous engagent à faire toutes nos réserves sur les constatations de ces auteurs. S'il était même prouvé que dans certaines conditions, les produits toxiques qui pourraient se former par l'action de la chaleur sur les tissus vivants (2), jouent un certain rôle dans la gravité des suites de brûlure, nous serions forcés d'admettre, d'après l'ensemble de nos recherches, que ce rôle n'est pas un rôle essentiel, et qu'il ne peut entrer en scène que tardivement, alors que l'organisme est déjà près de succomber aux autres causes morbides, qu'il constitue un « terrain » favorable. Nous sommes loin, comme on le voit, des théories exclusives qui n'admettent que le « poison des brûlés! » Ces théories, qui n'envisagent qu'une face du problème, résultent d'une conception vraiment trop simpliste des phénomènes, si complexes qui

---

(1) PAWLOWSKY, avant nous, était arrivé aux mêmes résultats négatifs. GUICHEMERRE (Thèse, Lyon, 1894) n'admet pas l'existence des ptomaïnes chez les brûlés.

(2) VASSALE et SACCHI, AJELLO et PARASCANDOLO semblent, dans leurs expériences sur lesquelles ils donnent, du reste des détails insuffisants, avoir laissé aux organes et au sang extraits et brûlés en dehors de l'organisme, le temps de se putréfier. Nous ne comprendrions pas autrement comment les albumines des muscles pourraient, exposées à la flamme du gaz, produire instantanément des poisons de la série des ptomaïnes.

se passent dans l'économie, et en particulier à l'état pathologique(1).

Nos recherches s'accordent pour montrer, au contraire, la multiplicité des processus morbides qui envahissent un organisme brûlé. Quant aux symptômes des suites de brûlure qui d'après les auteurs cités devraient être rapportés à une intoxication (faiblesse, somnolence, délire, crampes, convulsions, petitesse du pouls, troubles digestifs, hypothermie); ils se rattachent d'une façon toute naturelle aux processus morbides que nous avons décrits; quiconque s'est occupé de cette symptomatologie des brûlés, sait du reste qu'aucun de ces signes n'est pathognomonique, et qu'ils varient dans des limites très larges.

Conclusions générales.

Nous rappelerons ici brièvement le plan de ce travail.

Dans une première partie, nous nous sommes occupé des accidents nerveux de la brûlure. Nous avons étudié en passant, le shock suraigu de nos devanciers et avons vérifié le rôle capital qu'il joue dans le cas de mort rapide. Mais nous avons montré l'importance, beaucoup plus grande qu'on ne croyait jusqu'à présent, du « shock ralenti » entrainant des altérations fonctionnelles croissantes des centres nerveux, suffisantes à elles seules pour expliquer la mort dans bien des cas. — Nous avons montré l'influence qu'exerce ce shock sur la nutrition — échanges organiques, combustions respiratoires, calorimétrie; ce qui nous a fourni l'occasion de pénétrer dans l'intimité des processus vitaux de l'organisme brûlé; et nous avons discuté à ce propos la pathogénie de différents symptômes qui se rencontrent chez les brûlés.

Dans une autre série de recherches, nous nous sommes occupés des

(1) Nous avons, à dessein, laissé dans l'ombre dans ce mémoire les lésions relevées à l'autopsie des brûlés. La littérature est très riche à ce point de vue ; nous avons signalé dans le cours du travail les seules lésions signalées comme pouvant expliquer, dans une certaine mesure, la mort par brûlure. Nous avons pratiqué l'autopsie de tous les chiens qui avaient servi à nos expériences ; les lésions macroscopiques et microscopiques que nous avons trouvées ont été très variées, mais apportent peu de lumière dans la pathogénie des accidents mortels. Nous avons eu l'occasion d'assister à l'autopsie de plusieurs cas de brûlure chez l'homme (brûlure par les flammes), et avons pris soin de relever les protocoles d'opérations semblables qui se trouvaient à notre disposition dans les services d'hôpitaux. Encore une fois, les lésions rencontrées n'ont jamais jetté de jour nouveau sur la question.

Nous nous en sommes donc tenu ici, à des recherches expérimentales dans ce domaine si large, d'investigations, nous réservant de revenir ailleurs sur les données anatomo-pathologiques.

altérations du sang, et nous y avons découvert des modifications physico-chimiques importantes. Nous ne reviendrons pas sur les conclusions partielles de ces récherches, exposées dans la discussion de nos résultats.

Dans une troisième série de recherches, nous croyons avoir démontré la non-toxicité du sang des brûlés et le peu de valeur des théories par intoxication ptomaïnique.

En cours de route, nous avons discuté les diverses théories émises avant nous, à la lumière des faits que nous observions nous-mêmes. De l'ensemble de nos recherches se dégagent les conclusions générales suivantes :

1° Il n'existe pas une cause unique de la mort par brûlure. Dans l'étude de la pathogénie des accidents consécutifs aux brûlures étendues, il faut distinguer les causes de la mort rapide et des accidents immédiats, et les causes des symptômes généraux qui se développent dans une période secondaire.

2° La mort peut relever exclusivement du shock suraigu, qui tue, selon l'expression de DUPUYTREN par excès de douleur. Ce shock agit sur l'organisme par l'inhibition active des centres qui président aux fonctions vitales (circulation, respiration), ainsi que par le ralentissement subit ou même l'arrêt des échanges organiques.

3° Lorsque la vie se prolonge au delà des premières heures après la brûlure, il se développe dans les centres nerveux, spécialement dans la moëlle allongée, un processus croissant de paralysie, de destruction fonctionnelle. Sa cause première dépend de l'irritation thermique des terminaisons nerveuses soumises à l'action de la brûlure; il sera d'autant plus intense et plus rapide que celle-ci aura porté sur une étendue plus considérable. D'où l'importance de cette étendue au point de vue du pronostic des brûlures, fait reconnu de tout temps par l'observation clinique.

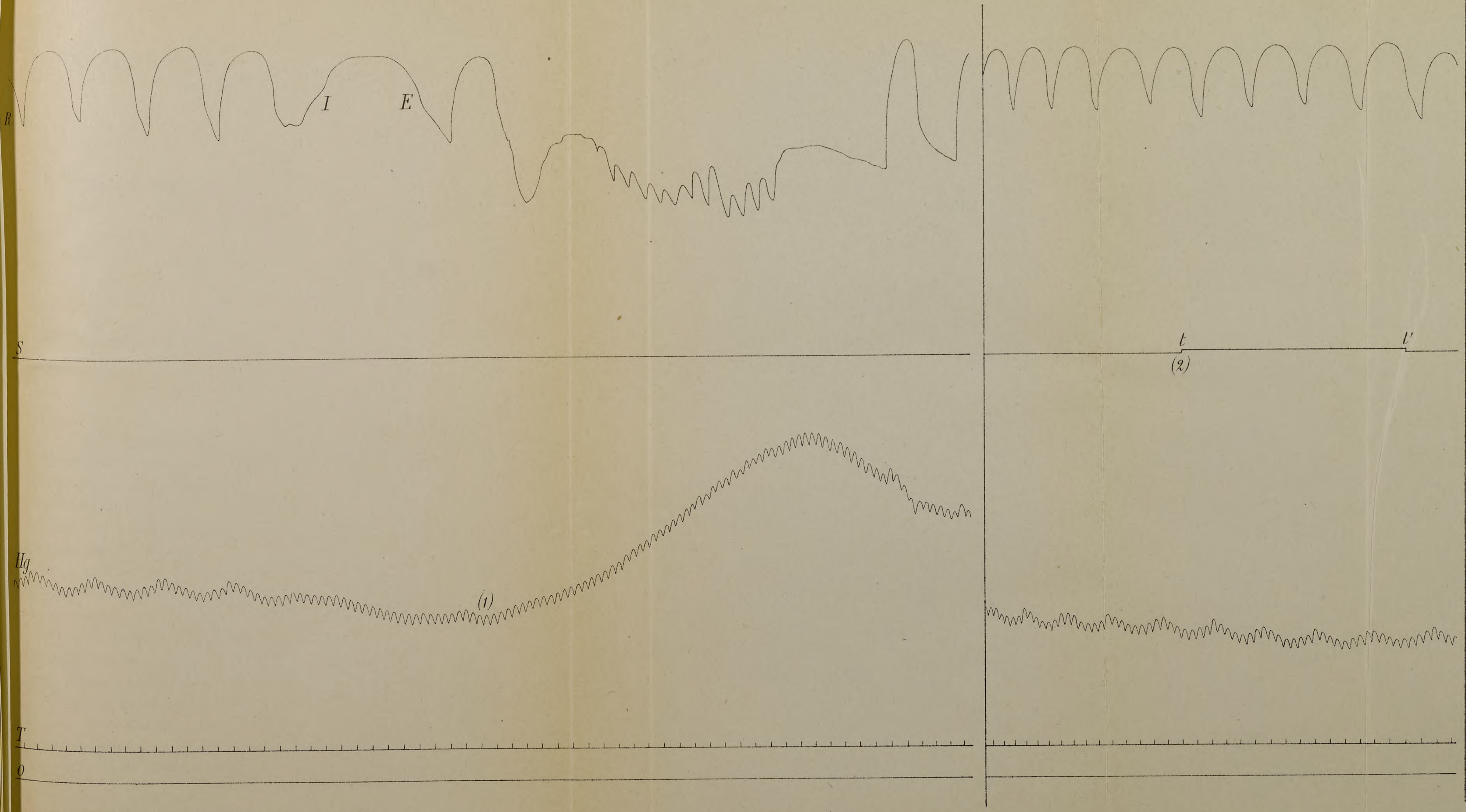
Ce shock ralenti se caractérise par une diminution progressive de l'activité — sensitive et motrice — des centres, de l'intégrité desquelles dépend le maintien des fonctions essentielles à la vie; ainsi que par un ralentissement des échanges physico-chimiques qui se passent dans l'intimité des tissus. Ce shock ralenti peut devenir ainsi la cause directe et exclusive de la mort.

4° Dans le cas où ce shock est moins intense et moins rapide, il jette l'organisme dans un état de moindre résistance vis-à-vis d'autres causes morbides. Celles-ci peuvent-être extrêmement variées et porter de préférence sur un organe déterminé. Parmi ces causes il faut faire inter-

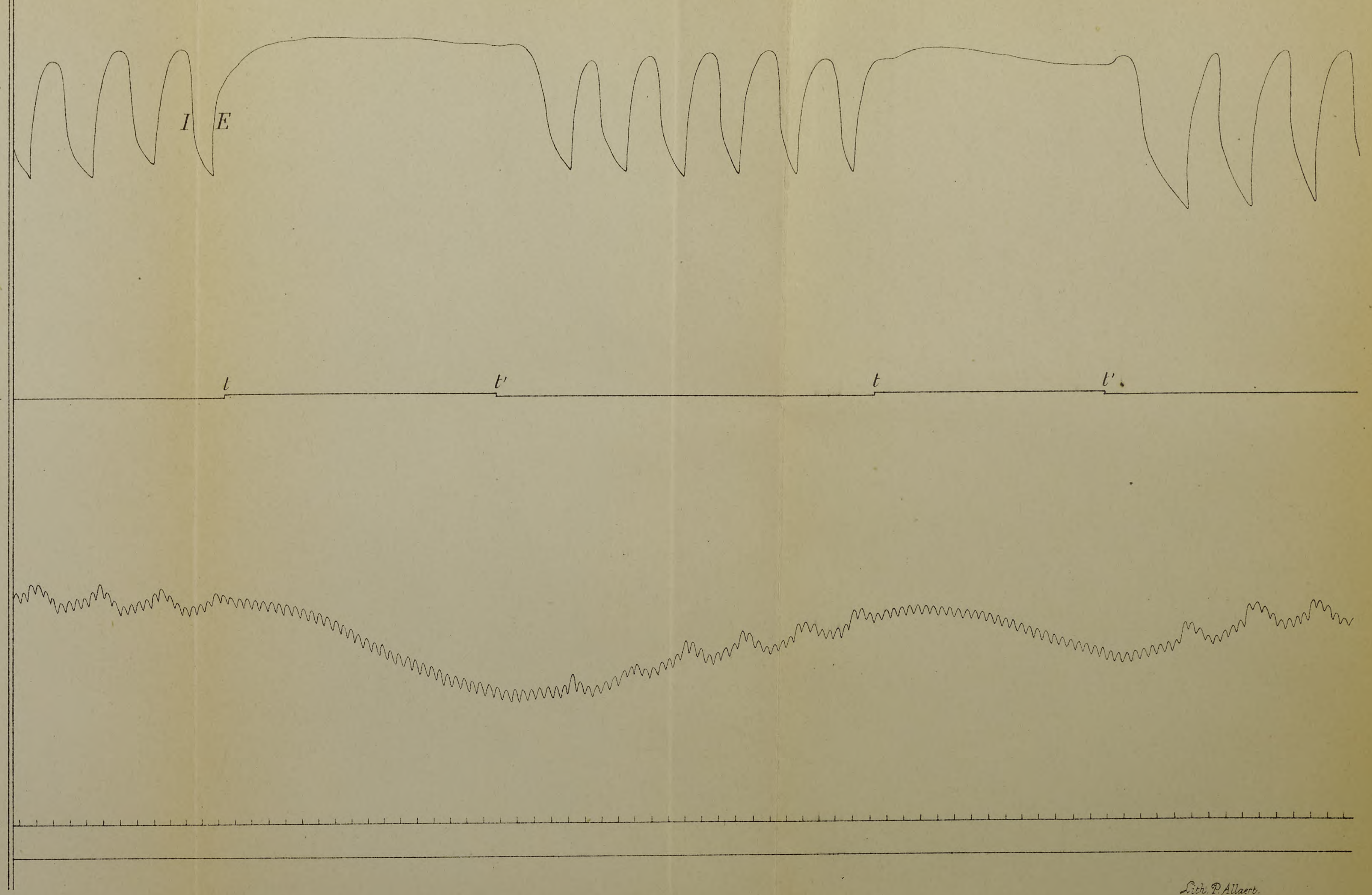
venir les troubles apportés au fonctionnement des émonctoires (reins, peau) les processus parenchymateux, et l'infection microbienne des tissus mortifiés par la brûlure, avec l'épuisement qui en résulte. Mais il faut attribuer un rôle également important aux altérations du sang, directes ou indirectes, et en particulier à cette modification très spéciale de l'hémoglobine, qui perd en grande partie la propriété de fixer l'oxygène. La combinaison de cette altération seule avec les suites du shock ralenti permet d'interpréter tous les autres cas de mort par brûlure qui ne relèvent pas manifestement d'une septicémie.

5° Nos recherches ne nous permettent pas d'admettre l'hypothèse d'une intoxication ptomaïnique; tout en nous rendant très sceptique à cet égard elles ne nous autorisent cependant pas à un exclusivisme, qui serait d'autant moins scientifique qu'elles tendent à montrer dans l'organisme brûlé une complexité de phénomènes beaucoup plus grande que celle que l'on pouvait soupçonner a priori.

Graphique XI.



Graphique XII.



Lith. P. Allaert.

Travail du laboratoire de pharmacodynamie et de thérapie
de l'Université de Gand.

28. Variations du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine au cours de l'inanition chez le lapin

par

les Drs I. RONSSE et H. VAN WILDER.

En ces dernières années, on a publié de nombreuses recherches sur les altérations du sang au cours des cachexies et des états pathologiques. Jusqu'à quel point peut-on attribuer ces altérations au facteur pathogène proprement dit? Beaucoup de maladies s'accompagnent de troubles digestifs. Or, il est mal établi jusqu'ici — nous le prouvons plus loin par quelques citations d'auteurs — quelles variations l'inanition simple fait subir au sang, et par suite on ne peut préciser la part qui revient, dans les altérations des éléments sanguins, à la privation relative de nourriture, et celle qui revient à l'état pathologique.

C'est ce premier point : les variations des globules rouges et de l'hémoglobine au cours de l'inanition, que nous avons tenté d'élucider par des expériences sur le lapin.

Panum et Valentin admettent que, par rapport au poids, la quantité de sang est invariable et que l'inanition ne modifie pas sa composition. Panum(1) ajoute que s'il existe une variation, elle est dans le sens de l'augmentation du nombre des hématies. Mais Chassat, Bidder, Schmidt,

(1) Panum : Virchow's Archiv XXIX, 290, 1864.

Collard de Martigny sont d'avis opposé. Sabbotin (1) constate chez le chien, pendant la privation d'aliments, une légère diminution de l'hémoglobine.

Jugersen et Lichtenstein ont établi que, dans l'inanition complète, la proportion d'eau diminue dans le sang. Parmi les travaux plus récents ceux de Groll (2) et Hermann (3) se rapportent aux variations de la matière colorante du sang au cours de l'inanition. Ce dernier auteur estime l'hémoglobine relativement aux autres substances fixes et conclut que la *quantité totale* de sang et de principes fixes diminue, mais que la *quantité relative* d'hémoglobine augmente. C'est-à-dire que l'hémoglobine diminue moins rapidement que les autres éléments du sang.

Baum (4), en des expériences sur le lapin et le chien, étudie pendant l'inanition les variations de l'hémoglobine, et conclut que celle-ci augmente régulièrement, au moins pendant les dix premiers jours. Pour une perte en poids de 5 °/₀, l'hémoglobine augmente de deux divisions de l'hématomètre de Fleischl.

Hayem (5) chez le chien observe une augmentation continue du nombre des globules rouges. Brouardel est arrivé aux mêmes conclusions.

Nos recherches ont porté exclusivement sur des lapins.

Des animaux choisis, paraissant sains, et de poids élevé, furent mis en cage au laboratoire, et nourris pendant un certain nombre de jours d'une quantité suffisante de carottes et d'avoine.

Tous les jours, *à la même heure*, furent faites la numération des globules rouges et la détermination de l'hémoglobine. Nous sommes arrivés ainsi à établir l'état du sang de nos sujets à l'état normal. Toute nourriture fut alors supprimée. Les animaux étaient mis en complète inanition, et journellement, toujours à la même heure encore, nous avons continué les observations, jusqu'à la mort des sujets.

Technique. — Pour la numération des globules rouges nous avons employé l'hématomètre de Thoma-Zeiss.

Le sang était recueilli au moyen d'une piqûre, à la lancette de Laker, dans la veine marginale de l'oreille. La région était au préalable nettoyée

(1) Sabbotin : Zeitschr. f. Biologie, VII, 185, 1871.

(2) Groll : *Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes bei vollständiger Inanition.* Königsberg, 1887.

(3) Hermann : Archiv f. d. gesammt. Phys. XVIII, 239, 1888.

(4) Baum : Archiv. f. exp. Path. und Pharmakol. 1891, Bd.

(5) Hayem : *Du sang et de ses altérations anatomiques.* Paris, 1889, G. Masson.

avec de l'alcool, puis de l'éther. La dilution au centième se faisait avec le liquide de Hayem soit :

Bichlorure de mercure	0.5
Sulfate de soude	5.0
Chlorure de sodium	1.0
Eau distillée	200

Nous avions l'habitude de compter les globules rouges dans des carrés composés de quatre divisions. Nous en prenions quatre aux extrémités et un au centre du champ quadrillé. Nous comptions donc les globules étendus sur la surface de 20 carrés. Nous faisions trois numérations avec une même dilution. Celle-ci était recommencée autant de fois qu'il fallait pour avoir une émulsion homogène, c'est-à-dire où les globules étaient bien divisés et également répartis. Les chiffres donnés plus loin sont la moyenne de nos numérations successives.

La détermination de l'hémoglobine se faisait par le colorimètre de von Fleischl. Le sang fut dilué au $^1/_{200}$ avec de l'eau distillée, dans la pipette qui remplace avec avantage les tubes capillaires employés jadis. Nos chiffres sont la moyenne des résultats obtenus avec deux dilutions différentes. Nous faisions chaque fois dix lectures avec chacune des deux chambres et prenions la moyenne.

Nous donnerons pour chaque animal : 1° un tableau indiquant chaque jour : le poids, le nombre des globules rouges, la quantité °/₀ d'hémoglobine ; 2° les observations particulières à chaque sujet.

Nos expériences sont classées dans l'ordre de la durée de survie des animaux. Pour les observations de trois jours consécutifs, nous établissons chaque fois une moyenne ; la représentation de toutes ces moyennes dans un graphique figurant à la page 310, permettra de se rendre compte de la marche générale des variations hématologiques au cours de l'inanition.

Expérience 1.

Lapin n° 62. — Durée de survie : 27 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
24 déc.	2740	5.200000		10,5		
25 »	2783	5.640000	5,6	10,7	10,6	
26 »	2760	5.920000		10,8		Mis en inanition le 26 décembre
27 »	2724	7.480000		11 2		
28 »	2640	7.480000	7.4	13,3	12.3	
29 »	2550	7.440000		12,5		
30 »	2492	7.280000		13,3		
31 »	2437	8.700000	9,1	13,3	13,3	
1 janv.	2370	10.520000		13,3		
2 »	2312					
3 »	2278	9.800000		13,3		
4 »	2220	9.560000	9,5	13,3	13,3	
5 »	2174	9.240000		13,3		
6 »	2121	9.120000		12,8		
7 »	2092	9.100000	8,8	11,9	13,4	
8 »	2032	8.348000		15,4		
9 »	2000	9.140000		14		
10 »	1954	8.520000	8,8	14	14	
11 »	1902	8.730000		14		
12 »	1860	9.080000		15,4		
13 »	1810	9.500000	9,5	15,4	15,4	
14 »	1764	10.160000		15,4		
15 »	1728	12.024000		12,6		
16 »	1682	10.200000	10,4	12,6	12,6	
17 »	1632	9.080000		12,6		
18 »	1594	8.300000		12,6		
19 »	1550	7.000000	7.4	11,9	12,4	
20 »	1503	7.000000		12,6		
21 »	1424	7.560000	7,5	12,6	12,6	
22 »	1390	—	—	—	—	Mort le 22 janvier au matin

Cette expérience présente plusieurs particularités.

La survie de l'animal fut une des plus longues que nous ayons observées (27 jours) ; le poids, pendant ce temps, est tombé à la moitié du chiffre initial, ce qui constitue une déperdition considérable.

Le nombre des hématies, du chiffre normal 5.600000, a atteint, rapidement après le début de l'expérience, 7.480000, 8 et jusque 10,5 millions (le 6e jour); il diminue ensuite jusque 8 millions. Puis survient un accroissement remarquable portant le nombre des globules, le 16me jour à 12.024000, chiffre le plus élevé que nous ayons noté dans nos expériences. Le nombre des globules rouges tombe ensuite à 7.000000 et l'animal meurt le matin du 27me jour de la mise en inanition.

L'hémoglobine, d'une moyenne de 10,6, suit une marche ascendante, et après avoir atteint les chiffres de 13,3, être redescendu à 11,9, atteint pendant trois jours le taux de 15.4 jusqu'au 15me jour. Il redescend ensuite à 12,6 les derniers jours avant la mort.

Expérience 2.

Lapin n° 35. — Durée de survie : 26 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
19 déc.	2820	5.888000		11,02		
20 »	2909	5.712000	5,8	11,34	11,4	
21 »	2881	6.000000		11,50		Mis en inanition le 21 décembre.
22 »	2732	6.320000		11,08		
23 »	2692	6.384000	6,2	11.98	12,1	
24 »	2561	6.127000		12,48		
25 »	2542	6.246000		12.28		
26 »	2439	6.584000	6,2	11.98	12,2	
27 »	2362	6.016000		12,78		
28 »	2290	6 016000		12.46		
29 »	2259	6.472000	6,1	12.14	12,7	
30 »	2172	6.216000		13.56		
31 »	2100	6.520000		13,08		
1 janv.	2073	6.18 000	6.3	13,24	12,8	
2 »	2000	6.472000		12.18		
3 »	1952	6.785000		12,61		
4 »	1917	7.080000	6,8	13.08	12,6	
5 »	1878	6.824000		12,14		
6 »	1830	6.804000		12,94		
7 »	1784	6.008000	6,5	11,98	12,6	
8 »	1753	7.320000		13,08		
9 »	1720	6 536000		13.56		
10 »	1679	5.688000	6 4	11,34	12.1	
11 »	1647	6.176000		11,50		
12 »	1612	5.888000		10,70		
13 »	1580	6.568000	6,5	11,98	11,9	
14 »	1552	6.984000		12,94		
15 »	1507	6.320000	6,3	11,50	11,5	
16 »	1470	—	—	—	—	Mort.

Cet animal, également, a présenté une longue survie. Il a perdu, pendant les 26 jours qu'il a résisté à l'inanition, 1411 gr., soit, comme le précédent, près de la moitié de son poids initial.

Nous pouvons observer pendant cette même période une augmentation du nombre des hématies, qui, de 5.800000 en moyenne à l'état physiologique, montent à 7.300000 au 18me jour.

Les globules rouges restent constamment au-dessus de la normale, mais les variations sont bien moins marquées que dans le cas précédent.

L'hémoglobine aussi varie dans le sens de l'augmentation, mais en de plus faibles limites, ne dépassant pas 13,56, chiffre atteint les 9e et 19e jours.

Expérience 3.

Lapin nº 65. — Durée de la survie : 24 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
24 janv.	2854	6.960000		11,8		
25 »	2880	7.000000	7,4	12,7	12,4	
26 »	2907	7.960000		12,7		Mis en inanition le 26 janv. à midi.
27 »	2880	6.920000		9,5		
28 »	2753	6.960000	6,95	10,4	10,4	
29 »	2633	7.120000		11,1		
30 »	2560	7.680000		11,1		
31 »	2492	7.630000	7,7	11,1	11,3	
1 févr.	2425	8.000000		11,8		
2 »	2357	7.100000		11,1		
3 »	2330	6.020000	6,6	11,4	10,7	
4 »	2272	6.200000		11,4		
5 »	2203	6.880000		11,1		
6 »	2160	7.100000	7,1	11,8	11,6	
7 »	2104	7.340000		11,8		
8 »	2050	7.860000		12,7		
9 »	1994	7.420000	7,6	12,7	12,7	
10 »	1970	7.510000		12,7		
11 »	1934	7.200000		11,8		
12 »	1886	7.110000	7,2	11,8	12,1	
13 »	1859	7.380000		12,7		
14 »	1805	6.480000		13,0		
15 »	1760	7.320000	6,8	11,8	12,0	
16 »	1710	6.840000		11,8		
17 »	1664	6.640000	6,6	11,1	11,1	
18 »	1615	—	—	—	—	Mort le 19 févr. au matin, avant 8 h.

La survie a été moins longue que celle des deux premiers sujets. Le poids total avait diminué des $^3/_5$ environ.

Cet animal présentait un nombre considérable d'hématies avant la mise en inanition.

Ce chiffre tend à diminuer pour remonter bientôt, et atteindre 8.000000 le 6me jour de la mise en expérience; il diminue ensuite, tombe sous le chiffre initial, mais reste cependant supérieur au nombre normal habituel d'hématies chez le lapin.

L'hémoglobine, après avoir diminué d'abord, augmente ensuite pour atteindre le taux de 13,0 le 19e jour.

Expérience 4.

Lapin n° 5. — Durée de survie : 22 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
19 déc.	3070	5.700000		11,02		
20 »	3060	5.696000	5,7	11,50	11,4	
21 »	3022	5.952000		11,66		Mis en inanition le 21 déc., à midi.
22 »	2827	6.730000		11,82		
23 »	2785	5.952000	6,1	11,02	11,2	
24 »	2754	5.696000		10,02		
25 »	2597	5.568000		11,08		
26 »	2523	5.528000	5,6	11,18	10,9	
27 »	2440	5.696000		10,86		
28 »	2405	6.496000		11,02		
29 »	2291	5.928000	6,1	10,54	10,6	
30 »	2221	5.960000		10,38		
31 »	2261	5.725000		11,34		
1 janv.	2072	5.936000	5,9	11,34	11,1	
2 »	2030	6.176000		10,66		
3 »	1972	5.840000		10,66		
4 »	1920	5.300000	5,6	10,22	10,3	
5 »	1870	5.702000		10,06		
6 »	1810	5.312000		10,06		
7 »	1760	5.088000	5,2	10,06	10,1	
8 »	1703	5.426000		10,22		
9 »	1543	5.160000		10,66		
10 »	1582	6.320000	5,9	11,66	11,3	
11 »	1530	6.192000		11,66		
12 »	1520	—	—	—	—	Mort le 12 janvier, au matin.

L'animal a perdu près de la moitié de son poids. Le chiffre des globules rouges a remarquablement peu varié au cours de l'expérience; son maximum, soit 6.700000, a été constaté le lendemain de la mise en inanition; dans la suite il a plutôt diminué d'une manière appréciable, et n'a plus dépassé 6.000000 que vers la fin de la vie de l'animal.

Le taux de l'hémoglobine a également varié dans des limites restreintes; entre 10,02 le 2e jour, et 11,66 le dernier jour de l'inanition.

Expérience 5.

Lapin nº 59. — Durée de la survie : 22 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
7 déc.	2741	5.670000		10.4		
8 »	2830	5.560000	5,5	10.3	10,3	
9 »	2833	5.534000		10,4		Mis en inanition le 9 déc.
10 »	2798	5.714000		10.6		
11 »	2648	5.822000	5,7	10,8	10,8	
12 »	2612	5.700000		11,0		
13 »	2600	6.000000		11 1		
14 »	2410	5.884000	5,9	13,0	12,3	
15 »	2382	5.900000		12,7		
16 »	2372	6.060000		11,8		
17 »	2252	6.000000	6,2	11,5	11.5	
18 »	2224	6.540000		11,1		
19 »	2191	6.760000		11.8		
20 »	2053	6.600000	7,0	11,8	12.6	
21 »	2025	7.800000		14,4		
22 »	2010	7.400000		13,4		
23 »	1008	8.160000	7,7	11.8	12.4	
24 »	1892	7.700000		11,8		
25 »	1820	7.040000		11.1		
26 »	1806	6.932000	6,8	12.7	11,9	
27 »	1718	6.400000		11,8		
28 »	1683	6.700000		11,8		
29 »	1622	6.640000	6,7	11,8	11,6	
30 »	1553	6.960000		11.1		
31 »	1500	—	—	—	—	Mort le 31 décembre au matin.

Au cours d'une survie de 22 jours, l'animal a perdu les 3/5 de son poids. Le nombre des hématies a augmenté considérablement. Il atteint son maximum, soit 8.160000, le 14[me] jour après la mise en inanition. L'hémoglobine a également augmenté pendant l'expérience.

Expérience 6.

Lapin nº 60. — Durée de survie : 18 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
7 déc.	2703	5.846000		8,94		
8 »	2724	5.700000	5,7	9.00	8,9	
9 »	2720	5.666000		8,94		Mis en inanition le 10 décembre.
10 »	2733	6.000000		9.5		
11 »	2600	6.020000	6.0	9,5	9,5	
12 »	2400	6.140000		9,5		
13 »	2407	6.060000		10.4		
14 »	2328	5.632000	5.9	9,9	9,9	
15 »	2255	5.000000		10.4		
16 »	2180	5.930000		10.4		
17 »	2123	5.840000	5,9	11,1	10,1	
18 »	2054	6.160000		10,9		
19 »	2000	6.200000		11.1		
20 »	1005	6.432000	6.6	10.9	11,0	
21 »	1847	7.320000		11.1		
22 »	1764	6.700000		11.8		
23 »	1718	7.000000	7.0	11,8	11.8	
24 »	1672	7.200000		11.8		
25 »	1640	7.260000		11.1		
26 »	1600	6.800000	7,2	10,4	11,2	
27 »	1547	7.600000		11,8		
28 »	1532	—	—	—	—	Trouvé mort le 28 décembre au matin.

Le poids de l'animal, pendant les 18 jours de survie, a diminué des 2/5. Le nombre des hématies suit une marche presque régulièrement ascendante jusqu'à la mort. Le maximum, soit 7.600000, est atteint à la dernière constatation. L'hémoglobine aussi augmente au cours de l'expérience jusqu'à la veille de la mort : de 8,9 elle monte à 11,8.

Expérience 7.

Lapin n° 8. — Durée de survie : 15 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
19 déc.	2542	5.720000		10,54		
20 »	2574	5.960000	5,8	11,02	10,9	
21 »	2577	5.976000		11,34		Mis en inanition le 21 décembre.
22 »	2406	5.901000		11,34		
23 »	2308	6.536000	6,0	11,34	11,1	
24 »	2220	5.824000		10,80		
25 »	2118	5.848000		11,03		
26 »	2067	6.610000	6,2	11,18	11	
27 »	2012	6.200000		11,02		
28 »	1930	6.122000		11,02		
29 »	1830	5.776000	6,1	10,22	10,6	
30 »	1753	6.448000		10,70		
31 »	1680	5.624000		10,38		
1 janv.	1627	6.728000	6,3	11,50	11,1	
2 »	1561	6.522000		11,66		
3 »	1500	6.079000	6,8	12,94	13,3	
4 »	1430	7.752000		15,16		
5 »	1402	—	—	—	—	Mort.

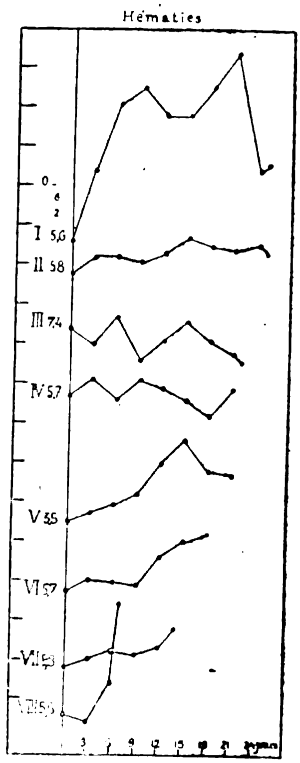
La survie fut moins longue : 15 jours seulement, pendant lesquels le lapin a perdu les 2/5 de son poids. Le nombre d'hématies, par ascensions suivies de diminutions, les 2e, 5e et 9e jours, atteint son maximum le 14e jour. Il en est de même pour l'hémoglobine.

Expérience 8.

Lapin n° 38. — Durée de survie : 7 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
19 déc	2181	5.592000		10,54		
20 »	2167	5.696000	5,6	10,22	10,2	
21 »	2172	5.640000		10,06		Mis en inanition le 21 décembre.
22 »	2088	5.552000		10,22		
23 »	1981	5.312000	5,4	10,38	10,3	
24 »	1900	5.304000		10,30		
25 »	1820	5.677000		10,48		
26 »	1736	6.424000	6,4	11,02	11,1	
27 »	1580	7.120000		11,98		
28 »	1666	8.414000	8,4	13,56	13,5	
29 »	—	—	—	—	—	Mort.

Dans cette expérience enfin, le sujet ne survit que 7 jours. Le poids n'a pas diminué de $^1/_3$. Le nombre des hématies augmente considérablement avant la mort, de même que le taux de l'hémoglobine.



Graphique I. — Chaque division de l'ordonnée correspond à 1.000000 d'hématies.



Graphique II. — Chaque division de l'ordonnée correspond à 1 gr. d'hémoglobine.

L'examen de ces expériences et des graphiques qui les résument, nous permet de tirer des conclusions intéressantes :

Pour les hématies ce qui frappe au premier abord, c'est que, contrairement à l'opinion de plusieurs auteurs précédemment cités, leur nombre n'augmente d'une façon ni constante ni continue, mais présente au contraire des variations notables. Ceci parait être d'autant plus vrai que la survie des animaux est plus longue. Il semble que l'inanition tende à augmenter le nombre des globules rouges, mais qu'une réaction se produit qui tend à ramener ceux-ci à un chiffre normal. Dans le cas où la mort est rapide cette réaction n'a pas le temps de se manifester et on voit le nombre d'hématies suivre une marche rapidement ascendante.

Ces mêmes remarques s'appliquent d'ailleurs à l'hémoglobine. Celle-ci, observons-le en passant, ne varie pas d'une façon absolument parallèle aux hématies. Cependant il y a dans l'allure générale de ses variations un rapport manifeste avec celles des éléments rouges.

Si nous rapprochons ces résultats de ceux obtenus par M. HEYMANS (1) dans ses recherches sur l'inanition chez le lapin, nous remarquons que l'élimination de l'urée pendant cet état anormal de l'organisme est également soumise à des variations considérables.

M. HEYMANS constate chez une série d'animaux à longévité grande, au début, une augmentation notable de l'urée, puis une diminution et vers la fin de la vie une augmentation nouvelle. Chez les animaux à brève survie, l'urée éliminée augmente rapidement jusqu'à la mort. Nous observons ici un phénomène semblable, moins cependant la régularité dans les périodes citées par cet auteur pour sa première catégorie d'animaux.

Mais un fait relativement constant et d'incontestable importance se dégage encore de nos expériences : c'est que les globules rouges aussi bien que l'hémoglobine augmentent presque toujours au cours de l'inanition.

Ceci ressort des expériences 1, 2, 5, 6, 7, 8.

L'expérience 3 parait faire exception, mais dans ce cas, pour un motif que nous n'avons pu déterminer, le nombre de globules rouges était avant la mise en inanition, manifestement plus considérable, que chez nos autres animaux. Remarquons que, même dans ce cas, si le nombre des hématies est descendu, il ne s'est pas abaissé au-dessous d'un chiffre de 6.200000 qui est encore fort considérable, et supérieur au nombre normal de globules rouges chez le lapin. Dans l'expérience 4, enfin, les augmentations ont été très peu marqués, et les diminutions relativement notables, toutefois sans que le nombre des globules rouges et le taux de l'hémoglobine soient descendus nettement sous la normale moyenne.

En général donc, 1° l'inanition provoque une augmentation sensible des hématies et du taux de l'hémoglobine.

2° Cette augmentation, pas plus que l'élimination de l'urée au cours du même état pathologique, n'est régulière, ne présente pas des périodes d'accroissement et de décroissement continues, au moins dans la mesure de nos moyens actuels d'investigation.

Si donc, au cours d'un processus pathologique quelconque — où nous observons, soit de l'anorexie, soit une cause s'opposant à l'alimentation régulière du sujet, amenant ainsi une inanition plus ou moins complète —

(1) Ces archives, III. 1896, p. 314.

nous constatons, en étudiant les variations des éléments du sang, que ceux-ci n'atteignent qu'un chiffre manifestement inférieur à la moyenne, nous pourrons attribuer ce phénomène à d'autres facteurs pathogènes que l'inanition simple.

A ce titre ces recherches, appuyant des travaux récents, entre autres celui de VAN DEN BULCKE(1), sur la cytologie du sang au cours de la tuberculose, nous ont paru intéressantes à communiquer.

Gand, décembre 1902.

1) Ces archives, XI, p. 101.

Istituto di Materia Medica e di Farmacologia sperimentale della R. Università di Padova (Diretto dal Prof. Pio Marfori).

Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio.

Ia. COMUNICAZIONE.

Intorno all'azione dei sali di Potassio sul sistema nervoso e sui muscoli dello scheletro.

Dr GIUSEPPE ASTOLFONI,
Aiuto.

Scarse ed incomplete sono le ricerche farmacologiche intorno al potassio specialmente per quanto riguarda la sua azione sul sistema nervoso e muscolare. In vari lavori si trova studiata sotto diversi punti di vista l'azione di alcuni dei suoi sali, ma la maggior parte di queste ricerche essendo state compiute molti anni addietro e con mezzi d'indagine imperfetti, può loro attribuirsi soltanto un valore limitato.

Uno dei primi a studiare l'azione dei vari sali potassici fu il Podcopaew(1), il quale nel 1865 osservò che tanto negli animali omotermi, che negli eterotermi, iniezioni endovenose di questi sali paralizzano dapprima il treno posteriore e poi l'anteriore, aboliscono i reflessi e l'eccitabilità elettro-muscolare, infine rendono irregolare la respirazione, debole e rara la contrazione cardiaca, rallentano od arrestano la circolazione periferica.

Ma la questione è assai più complessa, e la maggioranza degli autori afferma che il potassio agisce negli animali a sangue freddo in modo assai

(1) Podcopaew : Virchow's Archiv. Bd. XXXIII, 1865, S. 505.

diverso che nei vertebrati superiori. Nei primi predominano per l'avvelenamento da potassio i fenomeni depressivi del sistema nervoso cerebro-spinale, mentre per gli animali a sangue caldo i sintomi, prima di eccitazione, e poi di paralisi della fibra muscolare cardiaca e vasale, non permettono lo svolgersi della fenomenologia nervosa.

Il CURCI(1) anzi ammette che nei mammiferi il potassio non abbia alcuna azione diretta manifesta sul sistema nervoso.

Fu però osservato che elevando artificialmente la temperatura delle rane, esse reagiscono ai sali di potassio in modo analogo ai vertebrati superiori. E ciò fu da alcuno attribuito al fatto, che la temperatura elevata, facilita la combinazione del metallo con la melecola proteica della fibra muscolare (CURCI (2)).

Basandosi sull'azione paralizzante che in generale si attribuisce al potassio e particolarmente sul fatto che esso aumenta nelle cellule quando più vivi sono i processi di disintegrazione, il RANKE (3) ammise che « l'organismo produca da sè stesso ogni sorta di eccitazioni, che tutta una serie di fenomeni vitali, di modificazioni nella funzione degli organi, di disposizioni inibitrici, si basino su semplici modificazioni chimiche del contenuto di certe cellule ». Le sostanze fino ad ora considerate di rifiuto avrebbero quindi un altro significato fisiologico, perchè accumulandosi impedirebbero la funzione motrice. Fra queste sostanze, principalissima per l'azione paralizzante, che comunemente le si attribuisce, dovrebbe essere considerato il potassio.

Non è qui il caso di discutere quanto attendibile sia questa ipotesi. Noto solo che qualche cosa di molto analogo è stato detto dal SABBATANI(4) per il calcio.

Sulle basi sperimentali che sino ad oggi possediamo per quanto riguarda il potassio, è ancora prematuro volerne sintetizzare teoricamente la funzione biologica; è necessario prima che pazienti ed accurate ricerche ci forniscano una più esatta conoscenza della sua azione sui singoli organi e tessuti.

---

(1) CURCI : *Alcune ricerche sul meccanismo d'azione dei metalli alcalini, od alcalino ferrosi*. Ann. di Chim. e Farmacologia. 1886, pag. 337, 1887, pag. 353.

(2) CURCI : l. c.

(3) RANKE : citato da Bottazzi. *Sur le mécanisme d'action des sels de potassium sur le cœur*. Archiv. de physiol. norm. et path. Octobre 1896.

(4) SABBATANI : *Funzione biologica del calcio*. Memorie della R. Academia delle scienze mediche di Torino, 1901; *Importanza del calcio che trovasi nella corteccia cerebrale*. Riv. sperimentale di Freniatria. Vol. XXVII. 1901, fasc. III—IV.

Azione delle soluzioni di sali potassici sulla corteccia cerebrale.

Non abbiamo ancora uno studio sistematico in cui sia raffrontata l'azione delle soluzioni dei vari sali potassici sul sistema nervoso centrale. Ho già citato il lavoro del Curci, secondo il quale il K non eserciterebbe un'azione diretta e manifesta sul sistema nervoso dei mammiferi.

Per quanto riguarda il KBr, trascurando gli studi d'indole clinica, i quali per lo scopo che mi sono prefisso non possono avere che un interesse molto indiretto, abbiamo le ricerche del Prof. Albertoni(1) in cui in modo sicuro è dimostrata l'azione paralizzante da questo sale esercitata sulla corteccia cerebrale.

L'A. potè stabilire che « il KBr diminuisce grandemente l'eccitabilità elettrica della corteccia cerebrale; i suoi effetti sono tanto più manifesti quanto più a lungo ne sia stata continuata la somministrazione. Esso spegne la possibilità di produrre colla eccitazione della zona psicomotrice, accessi epilettici. »

Però da questo lavoro non si può trarre alcuna conclusione intorno all'influenza del potassio nella corteccia cerebrale, perchè l'alogeno Br agisce, come è noto, in modo prevalente e maschera quasi del tutto l'azione del metallo.

Nelle mie ricerche preferii seguire il metodo adoperato da Biernaki(2) e da Foderá(3) per la stricnina, da Sabbatani(4) per il calcio; di applicare, cioè, direttamente sulla corteccia cerebrale piccoli batuffoli di cotone imbevuti con una soluzione dei vari sali potassici, saggiandone l'eccitabilità prima e dopo l'applicazione.

In ogni esperienza, dopo praticato l'atto operativo, lasciai trascorrere un tempo sufficiente, perchè l'animale si riavesse dal trauma (da 5 a 6 ore). Quando fu possibile l'operazione fu fatta senza narcosi, ma in qualche caso dovetti ricorrervi per l'irrequietezza dell'animale. (A preferenza usai l'etere perchè la sua azione è più passeggiera, ma in qualche caso dovetti ricorrere al cloroformio.)

Colla trapanazione cercavo di mettere allo scoperto i centri psico-

---

(1) Albertoni : *Azione di alcune sostanze medicamentose sulla eccitabilità del cervello e contributo alla terapia dell'epilessia.* Sperimentale, settembre, 1881, p. 225.

(2) Biernaki : Therapeutische Monatshefte, 1890.

(3) Foderá : *Azione della stricnina sui centri psicomotori.* Arch. per le sc. med. Vol. XVI, No 10, 1892, p. 201.

(4) Sabbatani : l. c.

motori dell'arto anteriore e del muso. La dura meninge veniva asportata una 1/2 ora prima di iniziare l'eccitazioni, perchè l'emostasi fosse completa. Possibilmente cercavo di non provocare l'accesso epilettico; se però le convulsioni, nonostante ogni cura, intervenivano, attendevo un tempo sufficientemente lungo, perchè ne cessasse il consecutivo esaurimento.

Per l'eccitazione adoperavo una slitta Dubois Reymond messa in movimento da una batteria di sei pile(1) Leclanché. L'eccitatore aveva la punta di platino.

Esperienza 1.

Coniglio femmina del peso di 2350 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
9.30	Trapanazione del parietale sinistro senza anestesia, emorragia scarsa, tolta la dura madre, si ricucisce la ferita.	
15.30	Riaperta la ferita si trova la sostanza cerebrale in buonissime condizioni, si copre per 2 minuti con cotone imbevuto di soluzione fisiologica di NaCl, poi si cominciano l'eccitazioni.	
	Si ottiene la contrazione dei muscoli del lato destro del muso con	11,5
	Si ricopre con soluzione fisiologica.	
15.45	Si ottiene la contrazione muscolare con	11
	Si rimette la soluzione fisiologica.	
16	Si ha la contrazione muscolare con	11,5
16.5	Soluzione di Carbonato potassico 1 %.	
16.10	Contrazione	11
16.12	Soluzione di Carbonato potassico 1 %.	
16.17	Contrazione	10,5
16,22	Soluzione di Carbonato potassico 1 %.	
16.40	Contrazione	10,5
16.44	Soluzione di Carbonato potassico 1 %.	
17	Contrazione	10
17.2	Soluzione di Carbonato potassico 1 %.	
17.15	Contrazione	9.5
17.18	Soluzione fisiologica NaCl.	
17.40	Contrazione	10,5

Il coniglio sta benissimo.

(1) Mi servii di una batteria di pile Leclanché perchè la forza elettro-motrice e quindi l'intensità di corrente fosse il più costante possibile.

Esperienza 2.

Cane maschio, peso 9450 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
19-3-1902 10	Si pratica la trapanazione nella regione parieto-temporale destra, sotto cloronarcosi, durante l'atto operativo si ha un'emorragia abbastanza notevole.	
20-3-1902 10	Si riapre la ferita, si scopre la sostanza cerebrale, l'emostasia è completa.	
10.30	Dopo tre brevi eccitazioni si ha un	11
	Grave accesso epilettico con convulsioni tonico-cloniche della metà sinistra del corpo e bava alla bocca, preceduto da vive contrazioni dei muscoli dell'orecchio sinistro.	
	L'accesso durò circa cinque minuti, dopo l'animale si mostrò prostrato. Si ricucisce la ferita cutanea.	
13.30	Riaperta la ferita si ritenta l'eccitazione, ottenendo dopo poche eccitazioni, gli stessi fenomeni avuti precedentemente, per la durata di tre minuti	11
14.15	Nuovo accesso della durata di tre minuti	11
14.45	Si applica del cotone imbevuto di una soluzione all'1 % di Carbonato potassico.	
14.52	Dopo numerose eccitazioni senza risultato ricominciano le contrazioni tonico-cloniche dei muscoli auricolari di sinistra, ricoperto il cervello con soluzione fisiologica compare un accenno di convulsioni che tosto svanisce.	9
15.10	Dopo 3 o 4 eccitazioni compaiono contrazioni dei muscoli mimici seguite dopo tre minuti da un nuovo e grave accesso epilettico.	10

Esperienza 3.

Cane maschio, peso 16500 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
10.15	Eseguita la trapanazione del cranio alla regione parieto-temporale destra, senza anestesia; emorragia scarsissima.	
15.5	Si riapre la ferita, si toglie la dura madre si copre la sostanza cerebrale con cotone imbevuto di soluzione fisiologica NaCl.	
15.30	Si ottiene la estensione dell'arto anteriore sinistro con	12,5
15.40	Si copre con soluzione fisiologica.	
	Estenzione con	13
	Si copre con soluzione fisiologica.	
15.50	Estensione con	13
15.59	Si copre la sostanza cerebrale con cotone imbevuto in soluzione de Carbonato potassico al 5 %.	
16.2	Estensione con	8,5
16.8	Si copre con soluzione fisiologica.	
16.25	Estensione con	12,5
16.26	Soluzione Carbonato potassico 1 %.	
16.31	Estensione con	11
16.33	Soluzione Carbonato potassico 1 %.	
16.37	Estensione con	10
16.39	Soluzione fisiologica.	
16.59	Estensione con	12,5

Esperienza 4.

Gatto maschio del peso di 2300 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
10.20	Previa anestesia con etere, si fa la trapanazione del parietale sinistro, non si ha emorragia; si ricucisce la ferita cutanea.	
16.30	Aperta la ferita e rotta la meninge, si copre la sostanza cerebrale con cotone imbevuto di soluzione fisiologica di NaCl.	
17.10	Si ottiene la estenzione dell'arto anteriore destro con	9
	Si copre di soluzione fisiologica.	
17.20	Estenzione con	8
	Si copre con soluzione fisiologica	
17.40	Estensione con	8
17.41	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
17.45	Estensione con	7
17.47	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
17.52	Estensione con	6
17.55	Soluzione fisiologica NaCl.	
18.12	Estensione con	8

Esperienza 5.

Gatto femmina, peso 3500 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
24-5-1902		
16.30	Trapanazione del parietale sinistro, sotto anestesia da etere, nessuna emorragia, si ricucisce la ferita.	
25-5-1902		
14.30	Riaperta la ferita si asporta la meninge, si copre con cotone imbevuto di soluzione fisiologica NaCl.	
15	Flessione dell'arto anteriore destro con	6,5
	Si copre con soluzione fisiologica.	
15.10	Flessione con	6,5
15.20	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
15.25	Flessione con	6,5
15.30	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
15.37	Flessione con	7
15.40	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
15.50	Flessione con	6,5
15.54	Soluzione carhonato potassico 1 %.	
16.4	Flessione con	5
16.5	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
16.12	Flessione con	5

Esperienza 6.

Coniglio maschio, peso 1830 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
11.15	Senza narcosi si fa la trapanazione in corrispondenza della parte anteriore del parietale sinistro. Scarsissima emorragia. Si apre la dura meninge, poi si cucisce la ferita cutanea.	
16.30	Riaperta la ferita si copre la sostanza cerebrale per due minuti con soluzione fisiologica di cloruro di sodio.	
	Estensione dell'arto con	10
16.34	Soluzione fisiologica.	
16.42	Estensione dell'arto anteriore destro con	10
16.45	Soluzione acetato potassico 1 %.	
16.53	Estensione dell'arto anteriore destro con	9,5
16.59	Soluzione acetato potassico 1 %.	
17.7	Estensione dell'arto anteriore destro con	8,5
17.12	Soluzione acetato potassico 5 %.	
17.17	Estensione dell'arto anteriore destro con	8
	Cucita la ferita cutanea, si scioglie l'animale.	

E in buone condizioni.

Esperienza 7.

Stesso coniglio-giorno seguente.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
9.30	Scoperta la sostanza cerebrale non si trovano segui di suppurazione. Si copre con soluzione fisiologica.	
	Dopo due minutti si ha l'estensione dell'arto anterior destro con	9
9.44	Soluzione fisiologica.	
9.57	Estensione dell'arto anterior destro con	9
9.59	Soluzione acetato patassico 1 °/o.	
10.10	Estensione dell'arto anterior destro con	8
10.13	Soluzione acetato potassico 1 °/o.	
10.30	Estensione dell'arto anterior destro con	8
10.32	Soluzione acetato potassico 1 °/o.	
10.45	Estensione dell'arto anterior destro con	6,5

Sciolto l'animale è in buone condizioni.

Esperienza 8.

Cane femmina, peso 19200 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
11	Si eseguisce la trapanazione del cranio alla regione parieto-temporale destra senza narcosi. Durante l'atto operativo emorragia piuttosto scarsa.	
16.14	Si riapre la ferita, tolta la dura madre, il cervello apparisce perfettamente normale. Lo si ricopre con cotone imbevuto di soluzione fisiologica.	
16.45	Si ottengono leggeri movimenti dell'arto anterior sinistro con	5
	So ricopre con soluzione fisiologica.	
16.50	L'estensione si ottiene con	5,5
16.55	Si applica sul cervello del cotone imbevuto di una soluzione al 5 °/o di acetato potassico	
17	L'eccitazione si ottiene con	4,5
17.3	Soluzione acetato potassico al 5 °/o.	
17.8	L'estensione si ottiene con	4
17.20	Soluzione di acetato potassico al 5 °/o.	
17.25	L'estensione si ottiene con	4

Esperienza 9.

Coniglo maschio, peso 2100 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
15.45	Si fa la trapanazione del cranio senza narcosi nella porzione anteriore del parietale sinistro-tolto l'osso si asporta la dura meninge, mettendo in tal modo allo scoperto la parte più anteriore delle circonvoluzioni frontali del cervello. Eseguito l'atto operativo, senza notevole emorragia, si copre la sostanza cerebrale con cotone imbevuto di soluzione fisiologica di cloruro di sodio.	
16.25	Si ottiene l'estensione dell'arto anteriore destro con	10,5
16.26	Soluzione fisiologica.	
16.37	Si ha l'estensione dell'arto anterior destro con	10
16.39	Soluzione fisiologica.	
16.47	Estensione dell'arto anterior destro con	11
16.51	Soluzione solfato potassico 1 °/o.	
17.10	Estensione dell'arto anterior destro con	10,5
17.14	Soluzione solfato potassico 5 °/o.	
17.20	Estensione dell arto anterior destro con	9,5
17.35	Soluzione solfato potassico 5 °/o.	
17.54	Estensione dell'arto anterior destro con	10
17.55	Soluzione solfato potassico 5 °/o.	
18.20	Estensione dell'arto anterior destro con	9,5
18.35	Soluzione solfato potassico 5 °/o.	
18.55	Estensione dell'arto anterior destro con	8
	Sciolto l'animale si ha una leggiera paresi degliarti posteriori per la quale stenta a muoversi. Dopo un quarto d'ora circa ritorna allo stato normale. Il cuore pulsa in modo regolare.	

Esperienza 10.

Cane maschio, peso 20000 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
10.35	Si pratica la trapanazione nella regione parieto-temporale destra, senza cloronarcosi. Si ha pochissima emorragia.	
15.19	Si riapre la ferrita, si scopre la sostanza cerebrale. Distintamente si vede il giro sigmoide.	
16.3	Colla eccitazione elettrica della sostanza cerebrale (porzione esterna del giro sigmoide) si ha l'estensione dell'arto anteriore sinistro. Dopo 2 o 3 eccitazioni si copre la ferita con un batuffolo di cotone imbevuto di soluzione fisiologica di cloruro di sodio.	15
16.10	Si ripete lo stesso fenomeno con	14,5
	Subito dopo si applica la soluzione fisiologica.	
16.20	Si ha l'estensione con	15
16.34	Si applica un batuffolo di cotone imbevuto di soluzione all'1 % di solfato potassico.	
16.39	L'estensione si ottiene con	14
16.50	Soluzione solfato potassico 5 %.	
16.55	L'estensione si ottiene con	12,5
17	Soluzione solfato potassico 5 %.	
17.4	L'estensione si ottiene con	12
17.8	Si applica sul cervello del cotone imbevuto di soluzione fisiologica.	
17.35	L'estensione si ottiene con	15,5
17.40	Soluzione solfato potassico 5 %.	
17.50	L'estensione si ottiene con	13,5

Esperienza 11.

Cane femmina, peso 24200 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
14-3-1902		
10	Trapanazione della regione parieto temporale sinistra senza anestesia, emorragia piuttosto scarsa, si ricucisce la ferita.	
16	Per la grande irrequietezza dell'animale si deve asportare la meninge sotto anestesia. Si cucisce la ferita.	
15-3-1902		
10	Aperta la ferita cutanea, si trova la sostanza cerebrale in buonissime condizioni. Si lava con soluzione fisiologica di cloruro di sodio. Dopo 2 o 3 eccitazioni si provoca una convulsione epilettica limitata al lato destro, con spuma alla bocca, della durata di 2 minuti. Si copre, con soluzione fisiologica.	6
10.30	Si ha l'estensione dell'arto anteriore destro con	6
	Si copre con soluzione fisiologica.	
10.40	Dopo poche eccitazioni si ha un'accesso convulsivo limitato ai muscoli del lato destro, con spuma alla bocca, della durata di 5 minuti. Si copre con soluzione fisiologica	6
11.5	Soluzione solfato potassico 5 %.	
11.15	Si ha l'estensione della gamba destra con	5,5
11.19	Soluzione solfato potassico 5 %.	
11.35	Si ha l'estensione dell'arto anterior destro con	5
11.46	Soluzione solfato potassico 5 %.	
11.55	Estensione gamba destra con	5
12	Si copre con soluzione fisiologica.	
12.15	Estensione della gamba destra con	5,5

Esperienza 12.

Coniglio femmina, 2350 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
18	Trapanazione del parietale destro senza anestesia, rotta la dura madre, si ricucisce la ferita.	
9.25	del giorno seguente. Si riapre la ferita, si trova il cervello in buonissime condizioni, si copre per qualche minuto con cotone imbevuto di soluzione fisiologica di NaCl.	
9.30	Si ottiene la contrazione dei muscoli del lato sinistro del muso con	15
	Si copre con soluzione fisiologica.	
9.45	Contrazione muscolare con	15.5
	Si copre con soluzione fisiologica.	
10	Contrazione muscolare con	15.5
10.15	Soluzione KCl 1 %.	
10.20	Contrazione muscolare con	14
10.24	Soluzione KCl 1 %.	
10.40	Contrazione muscolare con	12.5
10.42	Soluzione fisiologica NaCl.	
10.59	Contrazione muscolare con	13.5
	Si copre con soluzione fisiologica.	
11.15	Contrazione muscolare con	13.5

L'animale sta benissimo.

Come apparisce dalle esperienze suesposte studiai l'azione che il K_2CO_3, l'$C_2H_3O.OK$, il K_2SO_4 ed il KCl (soluzioni all'1 % ed in qualche caso al 5 % Esp. 6, 8, 9, 10 ed 11) esercitano sulla corteccia cerebrale. Credetti poter limitarmi a questi sali nella considerazione che i risultati furono per tutti identici. Fra i composti alogeni preferii studiare il KCl in luogo del KBr, perchè l'azione di quest'ultimo è stata stabilita con tale chiarezza dal Prof. ALBERTONI, che il ritornarvi mi sembrò del tutto inutile. Dopo alcune esperienze di prova, praticate sugli animali a sangue freddo, dovetti convincermi che essi poco si prestano a questo genere di esperienze, perchè troppo male delimitata ne è la zona psicomotrice. Experimentai per ciò sui cani, sui conigli e sui gatti.

Mi si potrà osservare, che i conigli risentendo assai fortemente l'azione tossica del K, dubbia riesce l'interpretazione dei fenomeni in essi osservati. In vero dovetti scartare qualche esperienza, perchè fatti di generale intossicazione si erano manifestati con paralisi muscolare e depressione cardiaca. Però potei convincermi che, quando si abbia riguardo di scegliere animali robusti ed adulti e si cerchi di limitare il più possibile la quantità

di K che si pone ad agire sul cervello, il coniglio non risente il minimo danno, tanto che appena sciolto dall'apparecchio si comporta in maniera perfettamente normale.

I risultati delle mie esperienze furono sempre costanti. In ogni caso ottenni *una marcata depressione dell'eccitabilità elettrica della corteccia cerebrale*, senza che mai fosse preceduto un periodo d'aumento. Qualche volta arrivai anche ad una differenza nella distanza dei rocchetti di 40 o 45 mm. (Esp. 3, 10); in generale però dovevo, dopo l'applicazione del sale di potassio, avvicinare i rocchetti della slitta da 10 a 30 mm.

Dopo l'applicazione delle soluzioni dei sali di potassio non ebbi ad osservare alcun accesso epilettico, adoperando la stessa intensità di stimolo, od anche maggiore, di quella che aveva prodotto l'accesso nell'animale normale.

Quasi sempre dopo ottenuta la diminuzione di eccitabilità, si riesce a stabilire le condizioni normali applicando sulla corteccia cerebrale batuffoli di cotone imbevuto di soluzione fisiologica di NaCl (Esp. 3 e 10); ma per ottenere questo risultato è sempre necessario che l'applicazione duri per un tempo piuttosto lungo (15—25 minuti) e sia di frequente rinnovata.

Da tutto ciò mi sembra di poter concludere: che i *sali di K* hanno sulla corteccia cerebrale un'azione *nettamente paralizzante* e che questa azione si deve mettere in rapporto con passeggiere e non sostanziali modificazioni delle cellule corticali.

Il NaCl ristabilisce la funzione lesa dal K in modo lento e malsicuro.

Azione delle soluzioni di sali di potassio sul midollo spinale.

Per quanto io abbia esteso le mie ricerche non rinvenni alcun lavoro in cui fosse studiata in modo speciale l'azione dei sali potassici sul midollo spinale. Quantunque già a priori si potesse prevedere che i risultati sarebbero stati analoghi a quelli ottenuti agendo sul cervello, volli accertare sperimentalmente questo fatto, essendo mio scopo lo stabilire quale azione generale questi sali esercitino su tutto l'apparecchio nevro muscolare. Anche in queste esperienze, come precedentemente feci per il cervello, preferii applicare direttamente sul midollo le varie soluzioni potassiche.

In questo caso potei servirmi auche degli animali a sangue freddo, senzache si verificassero fatti di paralisi generale. Ogni volta infatti potei constatare che le rane ed i rospi usati conservavano la loro motilità intatta, tanto che lasciati a sè fuggivano come se non fossero stati adoperati. Fra gli animali a sangue caldo usai i gatti, che per la loro robustezza, sopportano

assai bene l'atto operativo, reso abbastanza facile dalla sottigliezza delle lamine vertebrali.

La rachiotomia lombare fu eseguita con le stesse precauzioni osservate per la trapanazione del cranio. Così pure per l'eccitazione del midollo adoperai i medesimi apparecchi.

Tenni calcolo della minima eccitazione elettrica necessaria per ottenere in modo costante la flessione limitata all'arto corrispondente.

Esperienza 13.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL MIDOLLO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
10.10	Soluzione fisiologica.		Bufo vulgaris isolato il midollo lombare.
10.48		67	
10.49	» »		
10.52		67	
10.53	» Carbonato potassico 1 %.		
10.57		65	
11.1	» » » »		
11.6		60	
11.7	» » » »		
11.21		54	
11.23	» fisiologica.		
11.30		60	
11.34	» Carbonato potassico 1 %.		
11.37		57	

Esperienza 14.

9.35	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta isolato il midollo lombare.
10.47		45	
10.49	» »		
10.55		46	
10.57	» »		
11.4		46	
11.5	» Carbonato potassico 1 %		
11.12		49	
11.14	» » » »		
11.29		43	
11.30	» » » »		
11.42		41	
11.43	» » » »		
11.51		41	
11.54	» » » »		
12.10		40	

Esperienza 15.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL MIDOLLO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.40	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta isolato il midollo lombare.
10.42		42	
10.45	» »		
10.49		42	
10.50	» Acetato potassico 1 %.		
10.57		49	
11.2	» » » »		
11.10		49	
11.12	» » » »		
11.27		28	
11.28	» fisiologica.		
11.35		41	

Esperienza 16.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL MIDOLLO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.25	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria isolato il modollo lombare.
15.33		48	
15.55	» »		
16		48	
16.3	» Acetato potassico 1 %.		
16.15		58	
16.20	» » » »		
16.45		50	
16.47	» » » »		
17.15		45	
17.18	» » » »		
17.40		40	

Esperienza 17.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL MIDOLLO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.30	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria isolato il midollo lombare.
15.58		65	
15.69	» »		
16.10		65	
16.11	» KCl 1 %.		
16.20		40	
16.22	» » »		
16.45		30	
16.47	» » »		
17.15		22	

Esperienza 18.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL MIDOLLO	Distanza dei rocchetti	Osservazzioni
16.30	Soluzione fisiologica.		Bufo vulgaris scoperto il midollo lombare.
17.7		27.5	
17.10	» »		
17.15		27.5	
17.16	» Carbonato K 5 %.		
17.21		16	Ottengo scarsi movimenti della zampa posteriore sinistra; già fin da 22 incominciarono movimenti del dorso e della gamba posteriore destra, che a 16 si sono fatti assai intensi.
17.28	Soluzione fisiologica.		
17.36		37	
17.38	» Carbonato potassico 5 %.		
17.41		15	La gamba sinistra si contrae scarsamente; già da 25 incominciarono i movimenti dell'arto destro posteriore, e del dorso.
17.44	» fisiologica.		
18		34.5	

Esperienza 19.

Gatto maschio, peso 2200 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
9.30	Sotto anestesia con etere si apre lo speco vertebrale in corrispondenza del midollo lombare, si ricucisce la ferita cutanea.	
15.40	Aperta la ferita cutanea si ottiene la flessione dell'arto posteriore sinistro con	37
	Si copre con soluzione fisiologica.	
15.50	Flessione arto post. sinistro con	36.5
	Si copre con soluzione fisiologica.	
16	Flessione con	37
16.2	Soluzione acetato potassico all'1 %.	
16.10	Flessione con	43
16.13	Soluzione acetato potassico 1 %.	
16.19	Flessione con	39.5
16.23	Soluzione acetato potassico 1 %.	
16.42	Flessione con	40.5
16.44	Soluzione acetato potassico.	
16.55	Flessione con	41
16.57	Soluzione acetato potassico.	
17.7	Flessione con	42
17.8	Soluzione acetato potassico, si copre il midollo con un batuffolo di cotone più grande e più imbevuto.	
17.15	Flessione con	39
17.17	Soluzione, come sopra.	
17.34	Flessione con	35.5
17.36	Soluzione, come sopra.	
17.46	Flessione con	30

Esperienza 20.

Stesso gatto dell'esperienza precedente, il giorno dopo.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
15.20	Si riapre la ferita cutanea, si trova il midollo in buonissime condizioni, nessun accenno a suppurazione; si copre con soluzione fisiologica.	
15.25	Flessione dell'arto posteriore sinistro con	37
	Si applica sul midollo soluzione fisiologica.	
15.35	Flessione con	37
15.37	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
15.47	Flessione con	39.5
15.49	Soluzione carbonato potassico.	
16	Flessione con	40.5
16.2	Soluzione carbonato potassico.	
16.15	Flessione con	31
16.17	Soluzione carbonato potassico.	
16.27	Flessione con	31
16.29	Soluzione fisiologica	
16.40	Flessione con	34

Esperienza 21.

Gatto maschio, peso 1200 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
10.20	Sotto anestesia con etere apro la rachide lombare, nessuna emorragia; finito l'atto operatorio richiudo la ferita cutanea.	
15.16	Riaperta la ferita, si asporta la meninge e si copre il midollo con cotone imbevuto in soluzione fisiologica di NaCl.	
15.55	Flessione dell'arto posteriore destro con	49
	Copro con soluzione fisiologica.	
16.5	Flessione con	49.5
	Soluzione fisiologica.	
16.20	Flessione con	49
16.23	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
16.29	Flessione con	52
16.31	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
16.38	Flessione con	59
16.40	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
16.50	Flessione con	53
16.52	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
16.59	Flessione con	40
17.1	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
17.10	Flessione con	35
17.12	Soluzione fisiologica.	
17.20	Flessione con	47
17.22	Soluzione fisiologica.	
17.35	Flessione con	48.5

Esperienza 22.

Gatto maschio, peso 3200 gr.

Ora	Decorso dell'esperienza	Distanza dei rocchetti
13-5-1902 17.30	Si eseguisce l'apertura del segmento lombare della rachide sotto leggera anestesia con etere — l'emorragia è quasi nulla — si ricucisce la ferita cutanea.	
14-5-1902 8.40	Si riapre la ferita e si ricopre il midollo con cotone imbevuto di soluzione fisiologica di NaCl.	
8.45	Si ottiene una leggera flessione dell'arto posteriore sinistro con	39
	Si copre con soluzione fisiologica.	
8.55	Flessione con	42
	Soluzione fisiologica.	
9.10	Flessione con	42
9.24	Soluzione KCl 1 %.	
9.30	Flessione con	45
9.32	Soluzione KCl 1 %	
9.40	Flessione con	50
9.50	Soluzione KCl 1 %.	
10.5	Flessione con	40
10.8	Soluzione KCl 1 %.	
10.25	Flessione con	38
10.29	Soluzione KCl 1 %.	
10.40	Flessione con	38
10.41	Soluzione KCl 1 %.	
10.52	Flessione con	36.5
10.55	Soluzione fisiologica.	
11.2	Flessione con	38
11.3	Soluzione fisiologica.	
11.15	Flessione con	45
	Si ricucisce la ferita cutanea.	

Esperienza 23.

Stesso animale.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
14-5-1902		
14.25	Riaperta la ferita, si ritrova il midollo in buone condizioni, si copre con soluzione fisiologica.	
14.30	Flessione delle'arto posteriore sinistro con	51,5
	Si copre con soluzione fisiologica.	
14.40	Flessione con	52
	Soluzione fisiologica.	
14.50	Flessione con	52
15	Soluzione Carbonato potassico 5 %.	
15.4	Flessione con	22
15.8	Soluzione fisiologica.	
15.30	Flessione con	51,5
15.33	Soluzione Carbonato potassico 5 %.	
15.37	Flessione con	21,5

Esperienza 24.

Gatto femmina, peso 2100 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
10.20	Apertura della rachide lombare del lato destro con anestesia (etere), nessuna emorragia. Si cucisce la ferita cutanea.	
15.10	Aperta la ferita, si asporta la dura meninge e si copre con cotone imbevuto di soluzione fisiologica.	
15.23	Flessione dell'arto posteriore destro con	31
	Si ricopre di soluzione fisiologica.	
15.37	Flessione con	34,5
	Soluzione fisiologica.	
15.44	Flessione con	34,5
15.45	Soluzione Acetato potassico 5 %.	
15.50	Flessione con	33,5
15.51	Soluzione Acetato potassico 5 %.	
15.55	Flessione con	18,5
16	Soluzione fisiologica.	
16.10	Flessione con	37
16.14	Soluzione Acetato potassico 5 %.	
16.20	Flessione con	32,5
16.23	Soluzione Acetato potassico 5 %.	
16.30	Flessione con	19,5
16.31	Soluzione fisiologica.	
16.37	Flessione con	37,5

Data la costanza dei risultati ottenuti, mi limitai ad esperimentare l'azione sul midollo spinale del K_2CO_3, $C_2H_3O.OK$ e del KCl (soluzioni all'1 ed al 5 %).

Negli animali a sangue freddo potei osservare che, dopo un breve periodo di esagerazione dell'eccitabilità elettrica (fanno eccezione solo l'esperienze 13 e 17, mentre in qualche caso (esperienza 16) l'aumento arrivò a + 100 mm), si stabilisce in modo assai costante una *depressione* (v. specialmente le esperienza 15 e 17) che potrebbe essere portata, protraendo l'esperienza, fino alla completa paralisi.

Colle soluzioni al 5 % il periodo di aumento dell'eccitabilità elettrica non si manifesta affatto (Esperienza 18), *interviene invece rapidamente la paralisi.*

La soluzione fisiologica di NaCl in ogni caso ristabilisce quasi completamente ed in modo abbastanza rapido (Eperienza 13, 15 e 18) la funzione paralizzata. Le esperienze sugli animali a sangue caldo con $C_2H_3O.OK$, K_2CO_3, KCl all'1 %, mi diedero risultati identici. Il periodo di esagerazione dell'eccitabilità elettrica, quantunque meno cospicuo, non mancò mai, e fu sempre seguito da una notevole depressione, che la soluzione fisiologica valeva a sopprimere. In due casi (Esperienze 22 e 23) volli provare le soluzioni al 5 % di K_2CO_3 e di $C_2H_3O.OK$ ed ottenni la depressione dell'eccitabilità senza che fosse preceduta da un aumento iniziale.

Da tutto ciò mi sembra sia lecito conchiudere che anche sul *midollo spinale il* K *è principalmente un veleno paralizzante.* Il fatto che a dosi piccole dapprima agisce eccitando, vedremo trova riscontro nell'azione che i sali di K esercitano sui nervi periferici. Ciò del resto è abbastanza logico quando si pensi alle analogie di funzione e di costituzione anatomica che esistono nei due tessuti.

La soluzione fisiologica esercita un'azione riparatrice piuttosto notevole; assai più presto di quanto avvenga per il cervello, si ristabilisce la funzionalità normale e qualche volta anzi l'eccitabilità apparisce esagerata (Esperienza 18 e 24).

Azione delle soluzioni di sali potassici sui nervi periferici.

Questo argomento fu trattato motti anni or sono da GUTTMANN (1), il quale trovò che le soluzioni all'1 % di sali potassici hanno azione molto

---

(1) GUTTMANN, citato dal NOTHNAGEL e ROSSBACH : *Nuovi elementi di materia medica e terapia*. Trad. Ital., p. 31.

deleteria quando sieno applicate sui muscoli e sui nervi periferici separati dal corpo, mentre se circolano col sangue, agiscono molto debolmente sui muscoli, affatto sui nervi.

In seguito tale studio fu per molti anni quasi completamente trascurato. Se si eccettuino l'esperienze dell'Hay, secondo il quale il K paralizzerebbe i nervi splancnici, perchè dopo la sua somministrazione non è possibile, eccitando il midollo allungato o gli splancnici stessi, avere un restringimento dei vasi (1), si arriva fino al recente lavoro del Grützner (2), nel quale è dimostrato che l'azione fortemente eccitante che i sali di Rubidio e di Cesio hanno sui nervi motori, per il Potassio è appena accennata, essendo presto sostituita da una diminuzione dell'eccitabilità, che in dieci minuti circa conduce i nervi alla completa paralisi.

Considerata dunque la scarsità delle osservazioni esistenti credetti opportuno d'intraprendere una serie di ricerche per stabilire come agiscono le soluzioni di sali potassici applicate direttamente sui nervi.

Isolato lo sciatico delle rane o dei rospi, e stabilità la normale eccitabilità, applicai del cotone imbevuto con le soluzioni dei vari sali potassici, rinnovando di tratto in tratto l'eccitazioni elettriche per seguire le modificazioni che per esse intervenivano.

Mi servii degli stessi istrumenti adoperati nelle precedenti esperienze. Ebbi tutti i riguardi perchè il nervo si conservasse nelle migliori condizioni possibili.

---

(1) Contro questo lavoro e contro quello del Böhm, che per l'arsenico con metodo analogo di ricerca venne alle stesse conclusioni, furono sollevate molte obbiezioni, per le quali rimando al Lauder Brunton. Trattato di Farmacologia, Terapeutica e di Materia medica, 1891. Trad. Ital., p. 324.

(2) P. Grützner: *Ueber chemische Reizung von motorischen Nerven*. Pflüger's Arch., 1893, Bd. 53, S. 83.

Esperienza 25.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.20	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana temporaria.
9.47		31	
9.48	» » »		Isolato lo sciatico sinistro.
10.18		33,5	
10.19	» » »		
10.29		31	
10.31	» acetato potassico 1 °/o.		
10.48		32,5	
10.49	» » » »		
11.18		28,5	
11.20	» » » »		
11.54		25	
11.55	» » » »		
12.10		20,5	

Esperienza 26.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.24	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana esculenta.
16.15		34,5	
16.16	» » »		Isolato lo sciatico destro.
16.24		34	
16.25	» acetato potassico 1 °/o.		
16.38		38,5	
16.39	» » » »		
16.58		31,5	
16.59	» » » »		
17.10		26	
17.11	» » » »		
17.40		18,5	

Esperienza 27.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.30	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana temporaria.
10.15		40	
10.16	» » »		Isolato lo sciatico destro
10.18		40,5	
10.23	» acetato potassico 5 °/o.		
10.35		18,5	
10.40	» » » »		
10.47		12,5	
10.48	» » » »		
11.2		8	

Esperienza 28.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.5	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana temporaria. Isolato lo sciatico sinistro.
16		29	
16.1	» » »		
16.25		29,5	
16.26	» acetato potassico 1/2 %.		
16.40		31	
16.42	» » » »		
16.55		33,5	
16.56	» » » »		
17.11		32	
17.12	» » » »		
17.40		32.5	
17.41	» » » »		
17.53		31,5	
17.55	» » » »		
18.5		31,5	

Esperienza 29.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.20	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana temporaria. Isolato lo sciatico destro.
16.6		32	
16.7	» » »		
16.20		31,5	
16.21	» acetato potassico 1/6 %.		
16.36		34	
16.37	» » » »		
16.56		34	
16.58	» » » »		
17.8		36	
17.9	» » » »		
17.38		41,5	
17.39	» » » »		
17.48		41,5	

Esperienza 30.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.55	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana esculenta; isolato lo sciatico destro.
9.59		37	
19.11	» » »		
10.16		37,5	
10.17	» » »		
10.37		37,5	
10.41	» solfato di potassio 1 %.		
10.47		20	
10.49	» fisiologica.		
11.20		26	
11.25	» solfato di potassio 1 %.		
11.35		14	

Esperienza 21.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.10	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana esculenta; isolato lo sciatico destro.
9.44		28	
9.45	» » »		
10.16		28	
10.17	» solfato potassico 1/2 %.		
10.24		31,5	
10.25	» » » »		
10.35		31	
10.36	» » » »		
10.52		31,5	
10.53	» » » »		
11.15		29	
11.19	» » » »		
11.57		30	
11.58	» » » »		
12.07		27,5	

Esperienza 22.

9.16	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana temporaria. Isolato lo sciatico sinistro.
9.46		32,5	
9.47	» » »		
10.17		31,5	
10.18	» solfafo potassico 1/6 %.		
10.26		37	
10.27	» » » »		
10.47		35	
10.48	» » » »		
11.16		30,5	
11.17	» » » »		
11.58		23,5	
11.59	» » » »		
12.06		21	

Esperienza 23.

15.28	Solutione fisiologica.		Bufo vulgaris. Sciatico destro.
15.57		26,5	
15.58	» »		
16.08		27,5	
16.09	» »		
16.27		27,5	
16.28	» ossalato potassico 1 %.		
16.42		31	
16 43	» » » »		
17.06		15	

Esperienza 34.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.32	Soluzione fisiologica.		Bufo vulgaris. Sciatico sinistro.
15.59		30	
16.	» »		
16.10		30	
16.11	» ossalato potassico 1/2 %.		
16.29		42	
16.30	» » » »		
16.43		32	
16.44	» » » »		
17.08		16,5	

Esperienza 35.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
10.15	Soluzione fisiologica.		Bufo vulgaris. Sciatico sinistro.
11.04		27,5	
11.05	» »		
11.11		27,5	
11.12	1 ossalato potassico 1/2 %.		
11.18		29,5	
11.20	» » » »		
12.05		18,5	

Esperienza 36.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.10	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico sinistro.
15.55		30	
15.57	» »		
16.10		30	
16.20	» nitrato potassico 1 %.		
16.30		43,5	
16.32	» » » »		
16.47		38	
16.49	» » » »		
17.02		28,5	
17.04	» » » »		
17.19		19,5	
17.20	» » » »		
17.26		19	

Esperienza 37.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.12	Suluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico destro.
15.57		31	
16	» »		
16.12		31	
16.22	» nitrato potassico 1/2 %.		
16.32		32	
16.34	» » » »		
16.46		32,5	
16.48	» » » »		
17		34	
17.03	» » » »		
17.20		20	
17.21	» » » »		
17.30		19,5	

Esperienza 38.

15.30	Soluzione fisiologica.		Bufo vulgaris. Sciatico destro.
16.22		25,5	
16.24	» »		
16.37		25	
16.38	» Carbonato potassico 1 %.		
16.45		27	
16.47	» » » »		
16.57		26,5	
17	» » » »		
17.15		18	
17.17	» » » »		
17.28		12,5	

Esperienza 39.

15.32	Soluzione fisiologica.		Bufo vulgaris. Sciatico sinistro.
16.25		28	
16.27	» »		
16.39		26,5	
16.41	» »		
16.58		26,5	
17	» Carbonato potassico 1/2 %.		
17.16		32,5	
17.18	» » » »		
17.30		34,5	
17.34	» » » »		
18.02		22	

Esperienza 40.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.05	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico destro.
9.32		41,5	
9.33	» »		
9.45		41	
9.46	» KBr 5 °/o.		
10.03		15,5	
10.04	» » »		
10.34		14,5	

Esperienza 41.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.08	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico sinistro.
9.33		29	
9.34	» »		
9.48		29,5	
9.49	» KBr 2 1/2 °/o.		
10.05		30	
10.06	» » »		
10.35		23	
10.36	» » »		
10.50		22	
10.51	» » »		
11.10		21	

Esperienza 42.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.52	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico sinistro.
10.12		28,5	
10.14	» »		
10.58		29	
11	» KBr 1 °/o.		
11.12		32,5	
11.14	» » »		
11.24		33,5	
11.26	» » »		
11.36		32,5	
11.38	» » »		
11.49		29	
11.51	» » »		
12.03		24	
12.05	» » »		
12.15		19,5	

Esperienza 43.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NORVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.22	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico sinistro.
15.58		34	
16	» »		
16.12		34,5	
16.13	» KBr 1/2 %.		
16.21		36	
16.22	» » »		
16.36		31,5	
16.37	» » »		
16.53		29	
16.54	» » »		
17.07		24,5	
17.08	» » »		
17.19		17,5	
17.20	» » »		
17.27		17	

Esperienza 44.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NORVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.54	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico sinistro.
16.17		28,5	
16.18	» »		
16.31		27,5	
16.32	» KBr 1/4 %		
16.41		29	
16.44	» » » »		
16.58		30,5	
17	» » » »		
17.13		30,5	
17.14	» » » »		
17.23		31	
17.24	» » » »		
17.32		32	
17.34	» » » »		
17.41		30	
17.43	» » » »		
17.50		31	
17.51	» » » »		
17.58		31,5	
17.59	» » » »		
18.11		33	
18.12	» » » »		
18.21		34,5	

Esperienza 45.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazzioni
15.39	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico sinistro.
16.25		33,5	
16.29	» »		
16.39		33,5	
16.41	» »		
17.09		34	
17.12	» KBr 1/6 %		
17.20		37	
17.22	» » » »		
17.28		35	
17.31	» » » »		
17.39		40	
17.40	» » » »		
17.56		40,5	
17.58	» » » »		
18.20		40	

Esperienza 46.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazzioni
14.48	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico sinistro.
15.19		33,5	
15.20	» »		
15.27		34	
15.28	» KBr 1/2 ‰		
15.40		35	
15.42	» » » »		
15.52		38	
15.54	» » » »		
16.25		38,5	
16.26	» » » »		
16.44		38	
16.45	» » » »		
17.05		39	
17.06	» » » »		
17.32		43,5	
17.33	» » » »		
17.37		43	

Esperienza 47.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.24	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico sinistro.
9.50		29	
9.51	» »		
10.19		29	
10.20	» KBr 1 °/ooo		
10.32		33	
10.33	» » » »		
10.50		35	
10.51	» » » »		
11.20		38	
11.21	» » » »		
11.40		39	
11.41	» » » »		
12.04		42	

Esperienza 48.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
10.04	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico destro.
10.38		33,5	
10.40	» »		
11.03		34	
11.04	» KI 1 °/o.		
11.18		35	
11.19	» »		
11.30		33,5	
11.32	» »		
11.43		31	
11.46	» »		
11.54		28	
11.56	» »		
12.09		23	
12.10	» fisiologica.		
14.54		37	
14.55	» KI 1 °/o.		
15.10		22.5	
15.18	» »		
15.34		19	

Esperienza 49.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
10.06	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico destro.
10.58		28	
11.01	» »		
11.20		29,5	
11.22	» KI 1/2 %.		
11.32		29,5	
11.33	» »		
11.47		33	
11.49	» »		
11.59		33,5	
12.03	» »		
12.12		31	
12.13	» »		
12.20		32,5	
12.22	» fisiologica.		
14.48		30	
14.50	» KI 1/2 %.		
15.26		33,5	
15.28	» »		
15.37		32,5	
15.39	» »		
16.55		33	

Esperienza 50.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
14.45	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico sinistro.
15.06		39	
15.07	» »		
15.21		39	
15.22	» KI 1/4 %		
15.35		55	
15.38	» »		
15.49		50	
15.52	» »		
16.15		39	
16.16	» »		
16.27		36,5	
16.29	» »		
16.36		33.5	
16.37	» »		
16.46		31	
16.47	» »		
17.08		25	

Esperienza 51.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
14.57	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico destro.
15.34		35	
15.35	» »		
15.45		35	
15.47	» KI 1/6 °/o.		
15.55		35	
15.56	» »		
16.17		35,5	
16.18	» »		
16.29		36	
16.30	» »		
16.39		37,5	
16.40	» »		
16.48		38,5	
16.49	» »		
17.10		40,5	
17.11	» »		
17.29		41	

Esperienza 52.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
14.39	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico destro.
15.14		26,5	
15.20	» »		
15.40		26,5	
15.42	» KCl 1 °/o		
15.50		34	
15.54	» » »		
16.04		35	
16.07	» » »		
16.12		33	
16.15	» » »		
16.25		26	
16.28	» » »		
16.34		25	
16.37	» » »		
16.54		24,5	

Esperienza 53.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
14.15	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico sinistro.
15.30		28,5	
15.39	» »		
15.44		29	
15.49	» KCl 1/2 °/o		
15.57		37,5	
16.02	» » » »		
16.10		27	
16.12	» » » »		
16.20		15	
16.27	» » » »		
16.32		15	
16.33	» » » »		
16.56		14,5	

Esperienza 54.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.12	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico destro.
9.35		32,5	
9.36	» »		
10.10		33,5	
10.12	» »		
10.20		33	
10.32	» KCl 1/4 °/o.		
10.52		38	
10.54	» »		
11.15		38	
11.16	» »		
11.24		38	
11.25	» »		
11.49		38,5	
11.50	» »		
12.02		32	
12.03	» »		
12.10		32,5	

Esperienza 55.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.16	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico destro.
9.39		31	
9.40	» »		
10.40		31	
10.41	» KCl 1/6 %.		
11,17		36	
11.18	» »		
11.25		36,5	
11.27	» »		
11.36		37	
11.37	» »		
11.51		36,5	
11.53	» »		
12		36	
12.01	» »		
12.09		37,5	
12.10	» fisiologica.		
14.30		32,5	
14.31	» KCl 1/6 %.		
14.50		41,5	
14.51	» »		
15.01		43,5	
15.03	» »		
15.14		40	

Esperienza 56.

Ora	Sostanza applicata sul nervo	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.29	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico destro.
16.02		31,5	
16.03	» »		
16.12		31,5	
16.13	» H^2O.		
16.31		32,5	
16.32	» »		
16.44		31,5	
16.45	» »		
17.08		35	
17.09	» »		
17.31		41	
17.32	» »		
17.45		47	
17.46	» »		
19.15		40,5	

Esperienza 57.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.28	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico sinistro.
16.01		28	
16.02	» »		
16.19		29	
16.20	» H^2O.		
16.33		35,5	
16.34	» »		
16.59		35	
17	» »		
17.14		34	
17.15	» »		
17.42		32	
17.43	» »		
17.54		30,5	
17.55	» »		
19.02		30	
19.10	» »		
19.30		29	

Esperienza 58.

Bufo vulgaris. — Fissato l'animale sopra un pezzo di sughero senza distruggere il midollo.

Ora		
10.05	Eccitando lo sciatico destro ottengo la flessione della zampa con 40	Eccitando direttamente il muscolo adduttore della zampa destra ottengo la contrazione con 33,5
10.15	Iniezioni di 2 mgr. di acetato potassico nel sacco dorsale.	
10.25	Eccitando lo sciatico flessione con 40,5	Eccitando il muscolo contrazione con 33,5
10.30	Iniezione di 3 mgr. di acetato potassico.	
10.40	Eccitando lo sciatico flessione con 40,5	Eccitando il muscolo contrazione con 34
10.55	Iniezione 5 mgr. di acetato potassico.	
11.03	Eccitando lo sciatico flessione con 39	Eccitando il muscolo contrazione con 33
11.10	Eccitando lo sciatico flessione con 38,5	Eccitando il muscolo contrazione con 32
11.15	Iniezione 3 mgr. di acetato potassico.	
11.25	Eccitando lo sciatico flessione con 37,5	Eccitando il muscolo contrazione con 31,5

Il cuore quantunque un po'rallentato pulsa regolarmente. Nessuna paralisi muscolare; l'animale cammina benissimo.

In queste esperienze adoperai animali a sangue freddo (rane e rospi). Saggiai l'azione sui nervi periferici dell'$C_2H_3O.OK$, K_2SO_4, KNO_3, $C_2HKO_4.H_2O$, K_2CO_3, KBr, KJ, KCl.

Le soluzioni al 5 % (esperienze 27 e 40) manifestarono una schietta azione paralizzante che intervenne assai velocemente. Soluzioni all'1 % (Esperienze 25, 26, 30, 33, 36, 38, 42, 48 e 52) portarono egualmente ad una depressione dell'eccitabilità, che continuando l'esperienza sarebbe finita con la completa paralisi, ma ad essa precedeva sempre un periodo di eccitazione, il più spesso leggera, che però in qualche caso poteva esser relativamente cospicua (Esper. 36 e 48). Una fenomenologia del tutto analoga diedero le soluzioni al 1/2 %, salvo che il periodo di eccitazione fu più intenso ed un po' più prolungato (Esp. 34, 35, 37, 39, 43, 53) ed in qualche caso non fu seguito da una diminuzione dell'eccitabilità elettrica (Esp. 28, 31, 49).

Soluzioni più diluite diedero sempre eccitazione (solo nell'esperienza 32 ad essa si sostituì dopo un certo tempo la paralisi).

In quattro esperienze (30. 48, 49, 55) provai l'influenza che la soluzione fisiologica di NaCl, poteva esercitare sui nervi avvelenati dal K: sembra che essa possa ristabilire le funzionalità, ma solo in un tempo piuttosto lungo.

Concludendo adunque le soluzioni dei sali potassici al 5 % esercitano una *notevole azione paralizzante sui nervi periferici.* Per soluzioni più diluite la diminuzione dell'eccitabilità è preceduta da un periodo di eccitazione, che va aumentando con la diluizione delle soluzioni e può anche del tutto sostituirsi all'azione paralizzante.

Questo fenomeno di eccitazione non posso però affermare dipenda esclusivamente dalla soluzione del sale potassico, perchè l'acqua distillata (Esp. 56 e 57), sembrerebbe avesse un'influenza analoga sui nervi periferici.

In un'esperienza (58) potei vedere che l'acetato potassico iniettato nel sacco dorsale di un rospo a piccole dosi(1), porta una diminuzione dell'eccitabilità dei nervi e dei muscoli.

---

(1) Questo fatto fu osservato anche dal CAVAZZANI per l'ossalato potassico.

ALBERTO CAVAZZANI: *Sull'azione dell'ossalato potassico sul plasma muscolare, quale contributo alla dottrina della contrazione e di un nuovo antagonismo farmacologico.* Riforma medica. Giugno 1892, pag. 131—132.

Azione delle soluzioni di sali potassici sui muscoli dello scheletro.

Più numerosi di quello che non sia per il sistema nervoso centrale e periferico, sono gli studi sull'azione che le soluzioni di sali potassici esercitano sui muscoli striati. Il LAUDER BRUNTON(1) nel suo classico trattato, dice che i sali di K « aumentano dapprima l'altezza della contrazione muscolare, poi le dosi moderate come le grandi accorciano la curva e ne diminuiscono l'altezza, ed alla fine producono la completa paralisi del muscolo ». Ricorda un lavoro suo e di CASH(2) nel quale fu stabilito che il K ha un'azione antagonistica sui muscoli avvelenati da Veratrina, Bario, Stronzio, Calcio, ripristinando le condizioni normali della curva muscolare, che era stata prolungata in modo eccessivo da questi veleni.

Come abbiam visto precedentemente, il GUTTMANN(3) ammette che soluzioni all'1 % di sali potassici abbiano azione paralizzante sul muscolo isolato dall'organismo, mentre se circolano col sangue agiscono assai debolmente. L'azione loro sarebbe di natura chimica, non deriverebbe da sostrazioni di H_2O, perchè soluzioni analoghe di NaCl sarebbero affatto indifferenti.

Per RANKE(4) i composti potassici sono veleni muscolari. Fra gli autori più recenti troviamo il KUNKEL(5) che iniettando soluzione fisiologica di NaCl contenente del nitrato potassico (miscela di 100 c.c. di soluzione fisiologica e 10 c.c. di soluzione di nitrato potassico all' 1.05 %) nell'aorta addominale delle rane, vide che ai primi c.c. iniettati nulla si osserva di notevole, arrivati al 4° od al 5° c.c. compaiono scosse fibrillari nei muscoli del treno posteriore, che aumentano sempre più, fino a passare in uno stato di contrattura persistente, dopo la quale l'animale muore. Corrispondentemente da principio l'eccitabilità muscolare e l'altezza delle contrazioni sono aumentate; col sopraggiungere delle scosse fibrillari esse vanno a mano a mano estinguendosi. Se si iniettano soluzioni pure di nitrato potassico, il muscolo entra subito in uno stato di rigidità, le gambe vengono distese tetanicamente e dopo qualche secondo interviene la paralisi e con essa la morte.

(1) LAUDER BRUNTON : Trattato di farmacologia. Pag. 156.

(2) BRUNTON and CASH : Proc. Roy. Soc. 1883.

(3) GUTTMAN : Loco citato.

(4) RANKE : *Untersuchungen über die chemischen Bedingungen der Ermüdung des Muskels.* 1864.

(5) KUNKEL J. A. : *Ueber die eine Grundwirkung von Gifte auf die quergestreifte Muskelsubstanz.* Pflüger's Arch. 1885, Bd. 36, S. 353.

Il CURCI[1] raffrontando in due suoi lavori l'azione dei metalli alcalini ed alcalino terrosi, ammette che nei mammiferi i sali di K agiscano su tutto il sistema muscolare, sia volontario che involontario, quantunque meno energicamente su quello che su questo; ed in via generale dapprima producano un'eccitazione e poi la paralisi.

A. CAVAZZANI[2] trovò che l'ossalato potassico impedisce al plasma muscolare di coagularsi. Con iniezioni di questo sale fatte nel sacco dorsale della rana, in modo tale da evitare la paralisi d'origine centrale, vide scomparire l'irritabilità muscolare. Lavando i muscoli con soluzione fisiologica ridiventano eccitabili. Si tratterebbe adunque di un'azione anticoagulante analoga a quanto avviene per il plasma muscolare in vitro.

L'A. ricorda un lavoro di ARTHUS e PAGÈS[3] in cui è messa in evidenza l'azione anticoagulante che l'ossalato potassico esercita sul latte. Questo fenomeno sarebbe causato dalla precipitazione dei sali di calcio. Il CAVAZZANI con esperienze sulle rane trova che lo stesso si può affermare per i muscoli.

Il LOCKE[4] per il KCl ed il BLUMENTHAL[5] studiando il liscivio di Na, K, NH_4 trovano che il potassio deprime l'eccitabilità muscolare e secondo il LOCKE l'azione eccitante del NaCl varebbe a ristabilire del tutto od in parte le normali condizioni del muscolo avvelenato.

Dal complesso di tutti questi lavori mi sembra che in modo chiaro emerga l'influenza deleteria esercitata dai sali di potassio sui muscoli striati. Regna invece una certa confusione tra gli A.-A. per quanto riguarda le particolarità di quest'azione.

Alcuni ammettono che preceda un periodo di eccitazione, il quale per KUNKEL porterebbe fino ad uno stato tetanico; altri di questo fenomeno non fanno parola (GUTTMANN, LOCKE, BLUMENTHAL) ed accennano solo le particolarità dell'azione paralizzante dovuta al K.

Questa discordanza in una questione che sembrerebbe dovesse essere semplicemente di fatto, non può a meno di sembrar strana, e si arriva solo a spiegarla con la grande varietà d'indirizzi che furono di guida nelle ricerche fatte. Troppo spesso i metodi di esperimento usati mettono i

(1) CURCI : Loco citato.

(2) CAVAZZANI : Loco citato.

(3) ARTHUS et PAGÈS : Arch. de Physiol. norm. et path. 1890, pag. 331—339.

(4) LOCKE : *Die Wirkung der physiologischen Kochsalzlösung auf quergestreifte Muskeln.* Pflüger's Arch. Bd. 54, 1893, S. 501.

(5) BLUMENTHAL : *Ueber die Wirkung verwandter chemischen Stoffe auf den quergestreiften Muskeln.* Pflüger's Arch. 1896, Bd. 62, S. 513.

muscoli in condizioni eccessivamente anormali diminuendo perciò il valore dei risultati ottenuti.

Per spiegare l'azione del K sui muscoli il BUCHHEIM[1] suppose che la sostanza contrattile muscolare sia una combinazione molecolare di certe sostanze proteiche con i sali di K. Se la quantità di questo metallo è troppo grande la combinazione perderebbe le sue proprietà fisiologiche. Più recentemente BOTTAZZI[1] emise una ipotesi assai analoga alla precedente. Egli dice[3] che « sembra essere un principio generale che i protoplasmi viventi non tollerano nei succhi che li bagnano, la presenza in eccesso di Ioni metallici della stessa natura di quelli, che i protoplasmi contengono allo stato di combinazione nelle loro molecole constitutive.

Questo principio vale certamente per i K^{+} rispetto ai protoplasmi animali (almeno dei vertebrati) e per i Na^{+} rispetto ai protoplasmi vegetali (salvo possibili eccezioni) ed è verosimile che valga anche per i Ca^{++}. »

Nelle richerche da me intraprese mi proposi di seguire il metodo comunemente usato per studiare l'azione dei farmaci sui muscoli dello scheletro. Dopo distrutto nei rospi il midollo, scopersi il gastrocnemio di un lato, ne distraccai il tendine dall'osso, cercando di conservare il più possibile intatti i normali rapporti del muscolo e lo unii poscia alla leva del miografio di MAREY. La eccitazione elettrica era fornita dalla solita batteria di 6 pile Leclanché, che metteva in movimento una slitta di DUBOIS REYMOND nel cui circuito interno un apparecchio del CYON eliminava le correnti di apertura.

Un metronomo chiudeva la corrente in modo d'avere una eccitazione al minuto secondo.

Esperienza 59.

Bufo vulgaris. — Alla prima eccitazione il muscolo si contrae violentemente, alzando la penna scrivente di circa cm. 7; ripeto l'eccitazioni per una trentina di volte ed ottengo contrazioni sempre della stessa altezza senza alcun segno di affaticamento; sospesa la corrente, il muscolo si ralascia alquanto. Dopo qualche minuto ripeto l'eccitazioni ottenendo un tracciato con gli stessi caratteri del precedente.

Copro il muscolo per 4' con cotone imbevuto di una soluzione all' 1 % di acetato

(1) BUCHHEIM : Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 3, S. 252.

(2) F. BOTTAZZI e J. CAPELLI : *Il sodio ed il potassio negli eritrociti del sangue di diverse specie animali e in varie condizioni fisio-pathologiche.* Rendiconti R. Acc. dei Lincei. Vol. 8, S. 5, pag. 65.

(3) BOTTAZZI : *Circa la funzione biologica del calcio.* Rivista critica di Clinica Medica. Anno III, 1902, 25, pag. 503.

potassico. Ottengo un tracciato che non raggiunge l'altezza del precedente, le singole contrazioni sono meno elevate; dopo una decina di eccitazioni incomincia la fatica. Copro il muscolo per altri 8′ con cotone imbevuto della stessa soluzione di acetato potassico, stimolando nuovamente le contrazioni sono assai basse e distano dall'ascissa di 6 cm., assai presto interviene la fatica.

Provo a lavare ripetutamente il muscolo con soluzione fisiologica di cloruro di sodio (per 25′), senza ottenere risultati degni nota. Lascio il muscolo in riposo coperto con cotone imbevuto della stessa soluzione fisiologica. Dopo 3 ore il tracciato s'è un poco elevato sull'ascissa, posso avere una ventina di contrazioni poco meno estese delle normali. Facendo agire sul muscolo per 4′ una soluzione di acetato potassico all' 1 % riottengo la paralisi.

Esperienza 60.

Bufo vulgaris. — In tre successivi tracciati normali ottengo ciascuna volta una ventina di contrazioni sempre della stessa altezza, elevate sopra l'ascissa di cm. 8. Coperto il muscolo con soluzione di acetato potassico al 1 % prima per 4′ e poi per altri 8, il tracciato si abbassò di 1 cm., le singole contrazioni sono molto meno estese e presto interviene la fatica. Coperto muscolo con cotone imbevuto di soluzione fisiologica per 15′ riprese un pò della sua eccitabilità. (*V. Tavola I*).

Esperienza 61.

Bufo vulgaris. — In questa esperienza si fa girare il cilindro più velocemente del solito per poter esaminare la forma delle singole contrazioni. Coll'acetato di potassio si ottiene prontamente la paralisi, senza che alcuna modificazione di forma si possa riscontrare nelle singole contrazioni. La soluzione fisiologica di cloruro di sodio ristabili in parte la funzionalità, rimanendo però la eccitabilità del muscolo molto al di sotto del normale.

Esperienza 62.

Bufo vulgaris. — Il tracciato normale si eleva di 8 cm. sull'ascissa, con ripetute applicazioni di una soluzione di nitrato potassico all' 1 %. (Complessivamente per 12′) si ottiene una forte diminuzione nell' altezza delle contrazioni, senza che il tracciato si avvicini all'ascissa.

A più riprese provo il lavaggio con soluzione fisiologica di cloruro di sodio, la curva si eleva un po'al di sopra della norma, senza che le contrazioni riacquistino quasi nulla in altezza.

Esperienza 63.

Bufo vulgaris. — Tracciato normale coi soliti caratteri, salvo che di assai poco si innalza sulla linea orizzontale. Il nitrato di potassio (1 %) applicato in tre riprese per 15′ diminuisce di molto l'estenzione delle singole contrazioni, ma aumenta di 1/2 cm. circa la distanza del tracciato dall'ascissa; per modo che, pure arrivando alla stessa altezza del tracciato normale, le singole contrazioni sono meno estese. La soluzione fisiologica ristabilisce un poco la eccitabilità in gran parte perduta, diminuendo la stato di contrattura.

Esperienza 64.

Bufo vulgaris. — Le contrazioni normali sono di assai poco elevate sull'ascissa : applicando per 2' la soluzione all'1 % di ioduro potassico si ottiene una forte contrattura (3 cm.) del muscolo, che risponde appena agli eccitamenti elettrici. Una applicazione per 10' di soluzione fisiologica di NaCl diminuisce questo stato di tonicità ed aumenta corrispondentemente l'altezza delle contrazi ni muscolari. Questo fenomeno posso ripeterlo varie volte. si noti però che ad ogni applicazione del sale di potassio, più incompleta apparisce l'azione della soluzione fisiologica, la contrattura diminuisce, ma allo stimolo il muscolo reagisce pochissimo.

Esperienza 65.

Bufo vulgaris. — Le contrazioni normali si elevano di due cm circa al di sopra dell'ascissa. Dopo 3' per l'KI (1 %) il tracciato s'innalzò sul precedente di qualche mm. mentre le singole contrazioni sono più basse. Questa leggerissima contrattura in prosieguo scompare e dopo 15' in cui agisce la soluzione potassica, si ritorna alla stessa distanza dall'ascissa. Quantunque le contrazioni siano piccolissime, la fatica interviene piuttosto lentamente. Nessun effetto ottengo con la soluzione fisiologica. *(V. Tavola I.)*

Esperienza 66.

Bufo vulgaris. — Il tracciato normale è piuttosto elevato; per l'KI (1 %) nessuna contrattura muscolare, ben presto invece si fa notevole la diminuzione nell'altezza delle contrazioni, tanto che si arriva in 10' alla quasi completa paralisi. La soluzione fisiologica non tra alcuna azione. *(V. Tavola II.)*

Esperienza 67.

Bufo vulgaris. — Il tracciato normale piuttosto elevato sull'ascissa (4 cm.) è quasi nulla modificato dalla soluzione all' 1 % di solfato potassico (applicato per 2'). Dopo 5' incomincia a manifestarsi la paralisi che dopo altri 5' è ancora più evidente. Il tracciato si è nel suo complesso abbassato, e piuttosto veloce interviene la fatica. Con la soluzione fisiologica scarso effetto si ottiene, l'abbassamento della curva è arrestato ed un po' più elevate sono le contrazioni. *(V. Tavola II.)*

Esperienza 68.

Bufo vulgaris. — Il tracciato normale si eleva 5 cm. sull'ascissa. Col K Br. (1 %) interviene la paralisi muscolare con abbassamento di 1 cm. della curva di contrazione. La soluzione fisiologica ripristina in piccola parte la forza del muscolo avvelenato.

Esperienza 69.

Bufo vulgaris. — Le contrazioni normali sono abbastanza elevate sull'ascissa. Il K Br (1 %) fu applicato complessivamente per 25', si ottenne una discreta diminuzione dell'eccitabilità muscolare con un certo abbassamento del tracciato. La soluzione fisiologica diede alle contrazioni un carattere quasi normale, sebbene si possa notare una certa irregolarità nella loro altezza.

Esperienza 70.

Bufo vulgaris. — Il primo tracciato di assai poco si eleva sulla linea orrizontale. Una soluzione di K Br (1 %) in 3 periodi della complessiva durata di 25', porta la quasi

completa paralisi del muscolo, con un abbassamento del tracciato relativamente notevole. La soluzione fisiologica restituisce in gran parte la normale funzionalità, ma non rialza la curva di contrazione ed abbastanza veloce interviene la fatica.

Esperienza 71.

Bufo vulgaris. — Il tracciato normale ha i soliti caratteri; di 4 1/2 cm. s'innalza sull'ascissa; ripetuto per 2 volte non si osservano segni di fatica. Applicato in 3 periodi (complessivamente di 18') il KCl (1 %) si ottiene quasi la completa paralisi del muscolo con abbassamento del tracciato di 2 cm. circa. La soluzione fisiologica ha pressochè nessuna influenza.

Esperienza 72.

Bufo vulgaris. — Il tracciato normale supera l'ascissa di 1 cm. Il carbonato potassico (1 %) posto sopra il muscolo in tutto per 20', rende le contrazioni molto meno estese ed un po' irregolari. Si nota un notevole abbassamento del tracciato. La soluzione fisiologica ritorna al muscolo quasi completamente la sua primitiva eccitabilità.

Esperienza 73.

Bufo vulgaris. — In questa esperienza si fa girare il tamburo del chimografo più velocemente del solito. Si fanno ripetute applicazioni di carbonato K (1 %). I risultati sono conformi all'esperienza precedente. Si può constatare che la forma delle contrazioni anche quando il muscolo è vicino allo paralisi, è identica alla normale. La soluzione fisiologica ha una influenza abbastanza notevole.

Esperienza 74.

Bufo vulgaris. — I tracciati normali presentano i soliti caratteri, applico ripetutamente l'H^2O ed ottengo una diminuzione dell'eccitabilità del muscolo. La soluzione fisiologica ripristina le condizioni normali, lo stesso fenomeno può essere ripetuto per 3 volte.

Esperienza 75.

Bufo vulgaris. — Ottenuto il tracciato normale, applico una soluzione al 5 % di acetato potassico. Dopo 2' le contrazioni sono assai basse. La soluzione fisiologica applicata per 15' non ebbe alcun effetto. Il tracciato va avvicinandosi all'ascissa.

Da questa serie di esperienze mi sembra resulti confermato in modo sicuro, che le soluzioni di sali potassici hanno sui muscoli striati degli animali a sangue freddo una notevole azione paralizzante. Invero lo spasmo muscolare che per due volte potei osservare (Esper. 64 e 65), credo sia stato del tutto casuale : pur trascurando il fatto che nella prima di queste due esperienze la contrattura fu assai piccola, ricordo che alcune volte i muscoli dei batraci, specie quando sta per finire il letargo, presentano uno stato di contrattura. Nel caso speciale poi, saggiata ripetutamente l'azione degli stessi sali, non vidi più ripetersi il fenomeno, distruggendo in tal modo l'importanza che a tutta prima potrebbe sembrare avessero quelle due esperienze.

Usai la soluzione all'1 % nella considerazione che per la piccola quantità applicata sul muscolo (un piccolo batuffolo di cotone bagnato con 3 o 4 goccie di soluzione potassica, corrispondente ad 1 o 2 mgr. di sale potassico) minime traccie di sale potassico potevano essere assorbite.

E d'altra parte i dubbi risultati ottenuti con le soluzioni ipotoniche applicate sui nervi periferici poco m'incoraggiavano a proseguire per tale via.

In un caso (Esp. 75) adoperai la soluzione di acetato potassico al 5 % ed ottenni assai rapidamente una paralisi sulla quale la soluzione fisiologica non esercitava alcuna influenza.

Dalle mie ricerche risulterebbe che la soluzione fisiologica di NaCl avrebbe un'influenza assai scarsa sui muscoli avvelenati col K : di 16 osservazioni infatti, in 5 l'azione è completamente mancata, in 7 è scarsa, in 4 sole è abbastanza notevole. Debbo inoltre notare che anche quando potei ottenere un qualche effetto, era necessario passe sempre un tempo lungo (25 e 30′) rendendo impossibile escludere che si trattasse di una semplice azione di lavaggio.

Per riassumere in brevi parole i resultati delle precedenti ricerche dirò :

1) Che tutte le soluzioni dei sali di potassio adoperati esercitano sul cervello e sui muscoli dello scheletro un'azione nettamente paralizzante.

2) Che per soluzioni all'1 % applicate sul midollo spinale e sui nervi periferici si vede precedere un periodo di eccitazione.

3) Che soluzioni di concentrazione superiore all'1 % manifestano sugli stessi tessuti una chiara azione paralizzante.

Le applicazioni locali dei sali di potassio hanno adunque sul sistema nervoso centrale e periferico e sui muscoli dello scheletro una spiccata influenza paralizzante. Quest'azione si deve senz'altro attribuire al K^+ perchè è noto, per le recenti teorie fisico-chimiche, che i sali dei metalli in soluzioni diluite si scindono negli Ioni che li costituiscono, ed inoltre perchè qualunque sia stato il sale adoperato si arrivò sempre ad identici risultati.

La paralisi non può dipendere da profonde modificazioni cellulari dal momento che un'abbondante lavaggio con soluzione fisiologica di NaCl vale a toglierla in modo più o meno completo. Conformemente ai risultati ottenuti dall'HEUBEL(1) sul muscolo cardiaco e più recentemente dal

(1) HEUBEL : *Die Wiederbelebung des Herzens nach dem Eintritt vollkommener Herzmuskelstarre.* Pflüger's Arch., Bd. 45, 1899, S. 461.

FILIPPI(1) sui muscoli volontari, non si può ammettere che la soluzione cloruro-sodica eserciti una vera e propria azione antagonistica a quella del K.

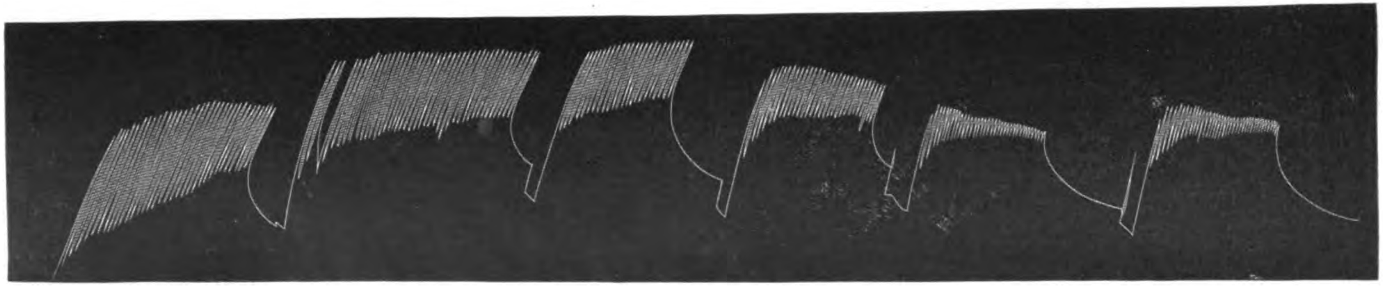
È assai probabile che il cloruro di sodio agisca solo asportando meccanicamente il potassio esistente nella ferita permettendo intanto alla circolazione sanguigna di liberare i tessuti dal K assorbito.

Padova, dec. 1902.

(1) EDUARDO FILIPPI : *Influenza della immersione del muscolo in vari liquidi sopra la curva automatica della fatica*. Arch. di farmacologia sperim. e scienze affini. Anno I, 1902, fasc. II, pag. 49.

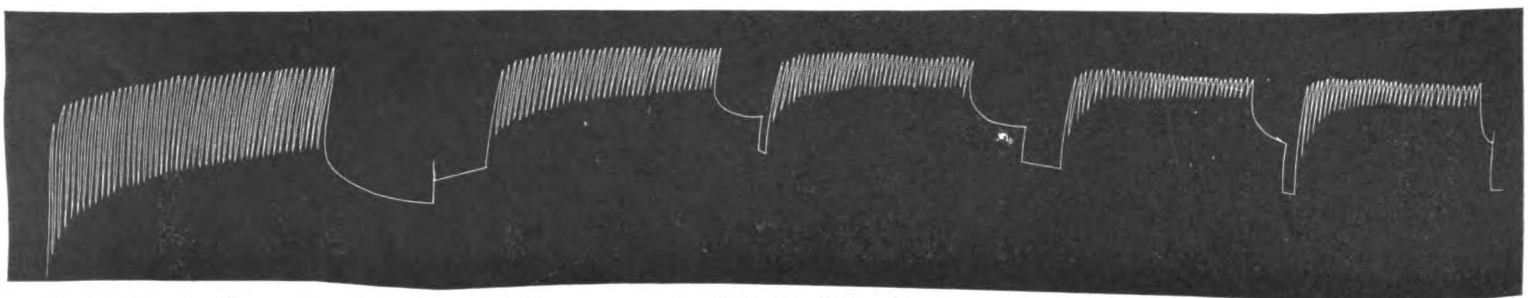
TAVOLA I.

ESPERIENZA 60.



Tracciato normale. Soluzione acetato Potassico 1 %. Soluzione fisiologica.

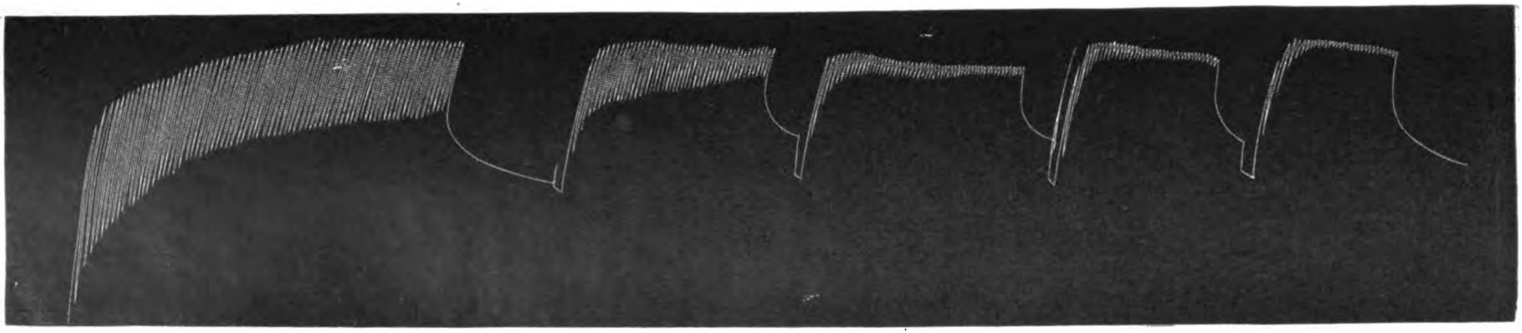
ESPERIENZA 65.



Tracciato normale. Soluzione KI 1 %. Soluzione fisiologica.

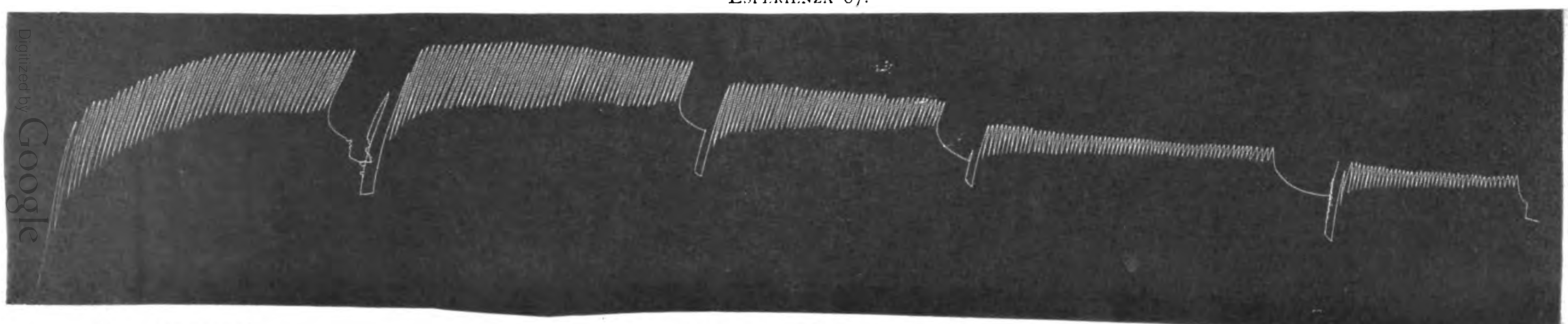
TAVOLA II.

Esperienza 66.



Tracciato normale. Soluzione KI 1 %. Soluzione fisiologica.

Esperienza 67.



Tracciato normale. Soluzione Solfato potassico 1 % Soluzione fisiologica.

Laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine de Montpellier.

Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires

PAR

E. HÉDON & C. FLEIG.

On sait que dans l'intoxication par le chloralose la sensibilité des centres nerveux aux excitations mécaniques venues de la périphérie est considérablement accrue, et les réflexes exagérés d'une manière remarquable. On peut exprimer l'état de l'animal chloralosé en disant, avec M. Ch. Richet, « que le cerveau est *engourdi* et que la moëlle est *éveillée*, non seulement éveillée, mais encore *surexcitée* (1). » D'autre part le chloralose exerce une action très marquée sur les mouvements respiratoires qu'il ralentit parfois à un degré extrême. La constatation de ces phénomènes nous a amenés à rechercher ce que deviennent les réflexes respiratoires chez les animaux chloralosés.

I. Modifications des mouvements respiratoires chez les animaux chloralosés.

Rappelons tout d'abord les effets connus du chloralose sur la respiration.

Chez le chien, avec une faible dose, suffisante toutefois pour amener la narcose (soit 0,06 gr. par kilogr. d'animal, en injection intraveineuse), on observe souvent que les mouvements respiratoires deviennent convulsifs, saccadés et irréguliers : l'inspiration se fait par à coups, avec bruit glottique (hoquet); mais parfois aussi l'animal reste calme, la respiration régulière et l'on n'observe qu'un faible ralentissement des mouvements

(1) Ch. Richet : Dict. de Physiologie. Art. chloralose.

respiratoires. Si la dose est plus forte (soit 0,10 gr. par kilogr.), il est de règle que la respiration soit notablement ralentie, en même temps que son amplitude augmente; cependant, suivant les animaux, ce ralentissement est plus ou moins accentué. Chez certains chiens, plus sensibles au chloralose, le nombre des respirations peut tomber à un chiffre très bas. Ainsi, nous avons observé un chien qui, après l'injection intraveineuse d'une dose de chloralose de 0,10 gr. par kilogr., ne respirait plus, deux heures après l'injection, que une fois toutes les deux minutes, et cependant cette respiration suffisait pour entretenir ses échanges; car cet état se prolongea fort longtemps, et, bien que l'animal abandonné à lui-même, sans respiration artificielle, parût devoir bientôt succomber, le lendemain on le trouva parfaitement rétabli.

Quand la quantité de chloralose injectée atteint la dose mortelle (0,15 gr. par kilogr.), on observe en outre, lorsqu'on empêche l'animal de se refroidir, le phénomène de la respiration périodique, ainsi que l'ont indiqué MM. PACHON et CH. RICHET (1).

Chez le lapin et le cobaye, on observe également sous l'influence du chloralose un ralentissement et une augmentation d'amplitude des mouvements respiratoires, mais ces phénomènes sont moins accentués que chez le chien. Nous avons constaté que ce ralentissement de la respiration se montre aussi chez les oiseaux. Enfin, chez la grenouille, E. CHAMBARD (2) en enregistrant les battements de la région sus-hyoidienne, a constaté qu'après une période de respirations irrégulières où l'on observe une alternance de battements énergiques et faibles, la respiration se régularise, puis présente un ralentissement considérable et une grande amplitude.

En somme, dans l'intoxication chloralosique, les mouvements respiratoires sont modifiés d'une manière variable suivant les doses et les individus, mais il y a une altération qui parait constante, c'est le ralentissement de la respiration. Ce ralentissement est précisément une circonstance favorable pour l'étude des réflexes respiratoires.

II. Réflexes respiratoires produits par la compression du thorax.

Un des réflexes les plus intéressants que l'on peut provoquer chez les animaux chloralosés, consiste dans l'accélération des mouvements respiratoires sous l'influence d'une compression continue exercée sur le thorax.

---

(1) PACHON et CH. RICHET : *De la respiration périodique dans l'intoxication par le chloralose.* C. R. de la Soc. de Biol. 11 mars 1893.

(2) E. CHAMBARD : *Essai sur l'action physiologique et thérapeutique du chloralose.* Revue de médecine, 1894, p. 306.

A. Effets de la compression continue du thorax.

Lorsque, sur un chien chloralosé à respiration ralentie, on comprime le thorax dans la main en appliquant le pouce d'un côté sur la paroi costale et les quatre doigts de l'autre, de manière à rapprocher les parois opposées, on voit immédiatement le rythme de la respiration se modifier. Les mouvements respiratoires s'accélèrent fortement, en même temps qu'ils diminuent d'amplitude (fig. 1 et 2). Il s'agit ici d'un réflexe spécial, et le résultat ne doit point en être confondu avec celui que donnerait une compression et un relâchement alternatif du thorax, comme dans la respiration artificielle. Le point de départ du réflexe est en effet dans une déformation du thorax que l'on peut maintenir constante par une pression égale et continue; au lieu de comprimer le thorax avec la main, qu'on serait à la rigueur en droit d'accuser de venir involontairement en aide aux mouvements de la paroi thoracique, on peut par exemple exercer cette compression en prenant les parois thoraciques entre les branches d'une grande pince dont l'écartement est maintenu constant par un lien : le résultat est le même. Les mouvements d'expansion et de resserrement de la paroi thoracique transforment, il est vrai, cette pression continue en une pression changeant rythmiquement de valeur; mais là n'est point la condition essentielle du phénomène, car une compression assez forte pour immobiliser complètement le thorax dans sa partie antérieure (cervicale) provoque encore l'accélération des mouvements respiratoires du diaphragme et de la partie moyenne et postérieure du thorax.

L'accélération de la respiration se produit par compression du thorax quelque soit l'endroit comprimé (partie antérieure, moyenne ou postérieure du thorax). Elle est plus ou moins marquée suivant les animaux; mais il y a des cas où elle paraît beaucoup plus frappante : c'est lorsque la respiration est primitivement très ralentie sous l'influence du chloralose. Il peut alors arriver qu'un animal, dont les mouvements respiratoires sont presque arrêtés, se mette à respirer avec un rythme normal, quand on comprime le thorax. Ainsi, chez un chien dont les respirations étaient tombées à 1 toutes les deux minutes, la compression thoracique réveillait les mouvements respiratoires avec leur fréquence normale. Un autre chien était encore plus typique à ce point de vue : après chloralosation, il avait servi à des expériences sur le cerveau; une hémorragie avait nécessité le tamponnement de la plaie crânienne et le cerveau avait été comprimé. Que ce fût pour ce dernier motif ou pour celui d'un excès de chloralose, toujours est-il que l'animal ne faisait plus qu'une respiration en 5 minutes environ. Or, il suffisait de comprimer, même très modérément, le thorax

pour provoquer immédiatement les mouvements respiratoires avec leur fréquence et leur régularité normales. On pouvait ainsi amener une, deux, ou toute une série de respirations parfaitement rythmées, suivant la durée de la compression; si tôt que celle-ci cessait, l'animal retombait dans son inertie. Ce phénomène que l'on réalisait à volonté, avec une précision mécanique, fut reproduit plusieurs fois, jusqu'à la mort de l'animal, devant un nombreux auditoire d'élèves.

Chez les chiens à respiration très ralentie, chaque mouvement respiratoire présente une très grande amplitude; sous l'influence de la compression du thorax et de l'augmentation de fréquence, l'amplitude se réduit considérablement; mais il faut aussi tenir compte que l'obstacle à la libre expansion thoracique par la compression entre pour une bonne part dans la production de ce dernier phénomène.

On peut noter encore que lorsque la respiration est irrégulière et saccadée, la compression du thorax est, chez certains sujets, capable de régulariser le rythme respiratoire et de faire disparaître le hoquet (fig. 3).

Le réflexe dû à la compression thoracique se produit de suite après l'excitation, sans période latente marquée; même si l'animal vient de finir une inspiration, la compression du thorax provoque immédiatement la série des respirations accélérées. Le résultat est le même que le début de la compression thoracique tombe en inspiration, en expiration ou pendant la pause expiratoire. L'accélération respiratoire prend fin aussitôt que cesse la compression, et on observe alors que la pause expiratoire consécutive est notablement prolongée (repos compensateur).

La durée du phénomène dépend de la durée de l'excitation, et l'accélération respiratoire ne cesse qu'avec la fin de la compression. Si celle-ci est très prolongée, le réflexe peut s'épuiser, avant qu'elle ait cessé; mais chez certains chiens nous avons pu voir que l'accélération se maintenait avec une régularité parfaite pendant tout le temps que durait la compression. Dans un cas où celle-ci fut maintenue pendant trois minutes, l'accélération persista pendant tout ce temps avec le même rythme, sans la moindre tendance à s'atténuer vers la fin (voir tracé 1).

La sensibilité du réflexe est plus ou moins grande suivant les animaux. Chez certains chiens, il faut comprimer fortement le thorax pour obtenir une accélération respiratoire bien nette; chez d'autres, il suffit de serrer très modérément, et chez quelques uns le seul poids de la main produit déjà un effet marqué. Sur le chien mentionné plus haut, dont les mouvements respiratoires étaient tombés à 1 toutes les cinq minutes, le seul fait de fixer un pneumographe sur le thorax suffisait à provoquer les respirations.

Le degré de l'accélération respiratoire suivant les cas dépendait surtout du degré de sensibibilité de l'animal au réflexe en question et accessoirement du degré de compression thoracique. Chez un même animal, à partir d'une certaine valeur de la compression, ordinairement modérée, on n'obtenait guère une accélération plus grande en augmentant encore la compression.

En même temps que se produit l'accélération respiratoire, on peut aussi observer pendant la compression thoracique, que le pouls augmente de fréquence et diminue d'amplitude (voir tracé 2). Ces caratères du pouls paraissent liés à l'augmentation du nombre des inspirations. Chez l'animal chloralosé à respirations lentes, le pouls se ralentit fortement pendant toute la durée de la pause expiratoire, et offre une courte période d'accélération synchrone avec chaque mouvement inspiratoire; le pouls lent de l'expiration a une grande amplitude, le pouls rapide de l'inspiration une petite amplitude. Or, pendant toute la durée de la compression du thorax, le pouls prend les caractères du pouls de l'inspiration. Sur le tracé 2 le maximum de l'accélération cardiaque ne fut atteint qu'après un temps perdu de deux secondes environ après le début de la compression; l'accélération persista environ une seconde après la cessation de l'excitation.

L'accélération respiratoire se traduit naturellement par des courbes synchrones sur le tracé de la pression artérielle et sur le tracé des volumes d'organes. Chez un chien chloralosé dont on enregistrait les courbes de la pression sanguine (manomètre métallique de MAREY) et du volume du rein (oncographe), en même temps que le tracé de la respiration (pneumographe), on constata que les mouvements respiratoires d'abord lents et peu réguliers, augmentaient de fréquence et se régularisaient pendant la compression; dans le même temps la pression sanguine conservait sa valeur moyenne et son tracé prenait un aspect de grande régularité qui contrastait avec son aspect d'avant et d'après la compression; il en était de même de la courbe du volume du rein qui n'accusait d'autres modifications qu'une régularité plus grande dans les oscillations volumétriques synchrones aux mouvements respiratoires (tracé 4). Dans une expérience où nous avons pu enregistrer la courbe du volume du cerveau (1), nous avons constaté qu'elle s'élevait légèrement pendant la compression thoracique, accusant une faible augmentation en volume de l'encéphale, qui cessait immédiatement

(1) On ne réussit pas dans tous les cas à enregistrer le volume du cerveau par le procédé classique du tube vissé dans le crâne. Cela tient à ce que le chloralose amène une telle augmentation de volume du cerveau que celui-ci après l'ouverture du crâne vient s'appliquer sur les bords de l'orifice de trépanation et l'obture.

avec la compression, et dont la cause toute mécanique devait être surtout dans une gêne relative à l'écoulement du sang veineux venant de la tête.

Le réflexe respiratoire de la compression thoracique se montre avec la même netteté chez le lapin chloralosé (fig. 6, A). La sensibilité de cet animal au réflexe en question est même beaucoup plus grande que chez le chien. La plus faible déformation de la cage thoracique produit déjà l'accélération. En même temps il y a diminution d'amplitude des mouvements respiratoires, si ceux-ci étaient primitivement d'une amplitude exagérée; mais il peut se faire aussi que l'amplitude ne soit aucunement modifiée, lorsque la respiration n'est pas au préalable fortement ralentie par le chloralose. Après la cessation de la compression, la pause expiratoire est en général nulle ou peu marquée; il peut même arriver qu'au lieu d'une pause expiratoire, on observe une continuation de l'accélération pendant un certain temps après la cessation de la compression (moins marquée toutefois que pendant la compression). Le cobaye se comporte comme le lapin.

Par contre chez une grenouille chloralosée, la compression du thorax provoque un réflexe d'arrêt des battements de la région sushyoïdienne, puis un ralentissement de ces mouvements et une diminution de leur amplitude. Comme effet consécutif, après la compression les battements deviennent plus amples.

Chez les oiseaux chloralosés, si nous en jugeons par deux expériences faites chez le canard, les résultats de la compression du thorax sont variables et inconstants. On peut observer une accélération des mouvements respiratoires, comme aussi aucun effet, et même un ralentissement marqué.

B. Mécanisme du réflexe de la compression du thorax.

La production du réflexe accélérateur de la respiration par compression du thorax peut être expliquée assez simplement, en invoquant le fait connu depuis les expériences de HERING et BREUER que l'expiration appelle l'inspiration et *vice-versa*. En comprimant le thorax, on fait faire à l'animal une expiration, ou l'on renforce l'état d'expiration déjà existant; l'animal doit donc réagir par une inspiration; mais la compression étant continue, le thorax est toujours maintenu dans un état d'expiration artificiel, d'où tendance continuelle à l'inspiration.

Cette explication suppose que la sensibilité pulmonaire joue un rôle capital dans la production du phénomène. Or, on constate qu'après la section des vagues, le réflexe disparait ou s'atténue considérablement. Il y a sur ce point quelque différence entre les animaux; chez certains

chiens la compression du thorax ne donnait plus aucun effet après la section des vagues; chez d'autres, le réflexe n'était pas complètement aboli, et enfin chez quelques uns, il se produisait encore une accélération manifeste des mouvements respiratoires (fig. 5). La suppression du réflexe par la vagotomie montre que le point de départ du phénomène est dans la mise en jeu de la sensibilité pulmonaire. Mais puisque la section des deux vagues ne suffit pas dans certains cas à supprimer totalement le réflexe, il faut bien admettre que le point de départ de ce dernier n'est pas toujours seulement viscéral, mais aussi pariétal, c'est-à-dire se trouve dans la sensibilité générale de la paroi thoracique. On comprend en effet que la déformation de la cage thoracique soit apte à exciter toute une série de filets sensitifs situés dans les différents plans de la paroi (peau, côtes, cartilages costaux, plèvre pariétale).

En fait, il est aisé de démontrer que l'excitation des nerfs de la sensibilité générale dans toute autre partie du corps est capable de produire l'accélération, et que, sous ce rapport, la compression du thorax n'a rien de spécifique. Ainsi, chez les chiens chloralosés à respirations très ralenties, les excitations cutanées plus ou moins fortes, comme le pincement d'un pli de peau dans les mors d'une pince à forcipressure, peuvent donner des effets semblables à ceux de la compression du thorax (accélération de la respiration, diminution d'amplitude, régularisation de respirations convulsives). De même agit une traction un peu forte exercée sur la langue d'une manière *continue* (mode d'excitation distinct par conséquent de celui des tractions rythmées, comme la compression continue du thorax est distincte de la compression rythmée de la respiration artificielle). Enfin, si l'on excite directement par des chocs d'induction un nerf sensitif mis à nu, comme un nerf intercostal, un nerf crural, on voit les mouvements respiratoires s'accélérer fortement en même temps qu'ils prennent un caractère spasmodique (tracé 7).

Il n'est donc pas surprenant que la compression du thorax puisse agir en mettant en jeu la sensibilité générale de la cage thoracique; toutefois le point de départ principal du réflexe paraît bien être dans le poumon, car la section des vagues affaiblit toujours le réflexe, quand elle ne le supprime pas totalement. Chez le lapin, le réflexe semble même avoir une origine exclusivement viscérale, car on n'obtient plus de modification du rythme respiratoire après la vagotomie (fig. 6 B). Il faut ajouter que chez ce dernier animal les excitations de la sensibilité générale (pincement de la peau) ont moins d'action que chez le chien sur la respiration, du moins à un degré convenable de chloralosation.

Quant au réflexe d'arrêt de la respiration chez la grenouille, il ne paraît être que l'exagération d'un phénomène normal : chez l'animal non chloralosé en effet, la compression de l'abdomen (et par là de la région thoracique) provoque, en même temps qu'un arrêt du cœur, une cessation des mouvements respiratoires (1).

III. Compression abdominale.

L'accélération de la respiration chez les animaux chloralosés peut être provoquée par la compression de l'abdomen, presque avec la même facilité que par la compression du thorax, et offre des caractères tout à fait semblables à ceux de l'accélération provoquée par cette dernière. Le réflexe se produit avec la plus grande netteté quand on exerce une compression continue sur l'abdomen, soit en rapprochant les parois latérales l'une de l'autre, soit en déprimant la paroi ventrale dans le sens vertical, soit en refoulant cette paroi sous le rebord costal.

Il semble que pour ce qui a trait à son mécanisme, cette compression abdominale revienne à une compression indirecte du thorax, par refoulement de la masse intestinale sous le diaphragme. C'est ce que tend à prouver le fait que le réflexe est également considérablement atténué ou totalement aboli par la section des vagues.

IV. Réflexes consécutifs à l'excitation directe des poumons et des vagues.

On sait depuis les expériences classiques de HERING et BREUER (2) que les fibres inspiratrices et expiratrices des pneumogastriques peuvent être mises en jeu par des excitations mécaniques d'origine pulmonaire. Partant de l'hypothèse que l'excitation normale du vague doit se trouver dans la distension et la contraction alternatives des poumons, ces auteurs cherchèrent à exagérer ces influences en fermant la trachée à la fin tantôt de l'expiration, tantôt de l'inspiration. Lorsque la trachée était fermée à la fin d'une inspiration, le résultat était un relâchement immédiat du diaphragme et une expiration extrêmement prolongée. Par contre la fermeture de la trachée pendant la pause expiratoire, était suivie d'une inspiration survenant à son moment normal, mais d'une amplitude et d'une durée très accrue, ainsi que les suivantes. L'insufflation des poumons ou

(1) LUIGI SABBATANI : *Rapporto fra le azioni di inibizione e di accelerazione del cuore per compressione dell'addome.* Bulletino delle scienze mediche di Bologna, série VII, vol. I, p. 17, 1890, et Arch. ital. de Biologie. Tome XV, fasc. II, p. 220, 1891.

(2) Sitzungsb. d. k Akad. d. Wissensch. Wien. 1868, Bd. LVIII, p. 909.

leur collapsus produit par l'incision d'un espace intercostal, donna à Hering et Breuer des résultats encore plus frappants. L'effet de l'insufflation pulmonaire était invariablement de couper net l'inspiration et d'amener une pause expiratoire de longue durée. Au contraire, le collapsus du poumon provoquait un fort spasme inspiratoire du diaphragme (durant chez le lapin 9 à 10 secondes) auquel faisaient suite des oscillations graduellement croissantes de ce muscle jusqu'à l'apparition des phénomènes asphyxiques. Des résultats analogues ont été obtenus par Head (1) à l'aide d'une méthode consistant à enregistrer la contraction d'une bandelette isolée de diaphragme chez le lapin.

En ce qui concerne l'excitation directe du bout central du vague, mis à nu dans la région du cou, on sait aussi qu'elle varie suivant les conditions expérimentales. Chez un animal non anesthésié, elle détermine soit l'accélération, soit l'arrêt des mouvements respiratoires suivant son intensité, et l'arrêt se produit soit en inspiration, soit en expiration. Par contre chez un animal anesthésié, et notamment par l'hydrate de chloral, le résultat est toujours le même : c'est un arrêt en expiration passive qui coupe une inspiration commencée, si l'excitation tombe à ce moment.

Que deviennent ces réflexes sous l'influence du chloralose?

Pour étudier l'influence de la distension et de la rétraction pulmonaires, la trachée de l'animal fut mise en communication avec l'intérieur d'une bonbonne de très grande capacité. Le bouchon du goulot de cette bonbonne était en outre traversé par un tube au moyen duquel on pouvait comprimer ou déprimer à volonté l'air de l'espace clos, et par un autre tube en U faisant fonction de manomètre. La respiration de l'animal était enregistrée à l'aide d'un pneumographe fixé autour du thorax. On laissait l'animal respirer à l'air libre et on ne mettait sa trachée en communication avec la bonbonne que pendant le temps où l'on voulait chercher l'influence de l'insufflation ou de l'aspiration. On évitait ainsi l'accumulation de l'acide carbonique dans l'espace clos qui n'aurait point manqué de se produire et de troubler la respiration, si l'on avait maintenu constamment, pendant toute la durée d'une expérience, la connexion de la trachée avec la bonbonne. Le passage de la respiration à l'air libre à la respiration dans la bonbonne n'amenait d'ailleurs aucune modification importante dans le tracé respiratoire.

1° *Insufflation pulmonaire.* Si l'on insuffle les poumons, en comprimant

(1) Head : Journ of Physiol. Cambridge et London, 1889, vol. X, pp. 1—70 et pp. 279—290.

l'air de la bonbonne, on constate chez l'animal chloralosé un arrêt immédiat en expiration, tout comme à l'état normal. Mais cet arrêt est notablement plus prolongé que chez un animal normal. Par exemple chez un chien chloralosé à 12 respirations par minute, on nota un arrêt de 30″; chez un autre à 12 respirations par minute, l'arrêt dura 1′ 15″; et chez un troisième qui avait la même fréquence respiratoire, il se prolongea pendant deux minutes. La durée de l'arrêt est d'ailleurs dans certaines limites en rapport avec l'intensité de l'insufflation, et il peut être complet ou coupé par moments de quelques ébauches de mouvements respiratoires, suivant que la distension pulmonaire est plus ou moins forte. Une insufflation faible ne provoque pas l'arrêt, mais seulement un ralentissement remarquable de la respiration. Après la cessation de l'insufflation, si l'arrêt a été un peu prolongé, l'animal fait aussitôt une profonde inspiration, et les respirations suivantes sont plus rapides et plus amples que normalement pendant quelques instants, puis elles reviennent à leur rythme d'avant l'insufflation.

Pendant l'insufflation le pouls devient de plus en plus petit et se ralentit un peu.

Chez le lapin, le réflexe de l'insufflation pulmonaire est beaucoup plus sensible que chez le chien et l'on obtient des arrêts respiratoires beaucoup plus prolongés. Ainsi, chez un lapin chloralosé respirant 32 fois par minute, une pression de l'air dans la bonbonne de 1 centim. Hg. amena un arrêt de 100″. Des pressions extrêmement faibles de l'air de la bonbonne amenaient encore un réflexe très net. Une pression de 7 centim. d'eau causa chez un lapin un arrêt expiratoire de 37″, et une pression de 2 centim. d'eau provoquait déjà un ralentissement marqué des mouvements respiratoires (1).

Ces réflexes de l'insufflation pulmonaire étaient totalement supprimés par la section des vagues.

2° *Aspiration pulmonaire.* Lorsqu'on produit une dépression de l'air pulmonaire, en aspirant l'air de la bonbonne, l'animal chloralosé réagit aussitôt et invariablement par une accélération des mouvements respira-

(1) Cette insufflation pulmonaire paraît pouvoir amener la mort des lapins chloralosés. Du moins dans deux cas nous avons observé que l'arrêt respiratoire se prolongea jusqu'à la mort, sans que l'animal fit une seule tentative d'inspiration, bien que l'insufflation pulmonaire eut été très modérée et n'eut duré qu'un temps assez court. D'ailleurs, le cœur de l'animal continuait à battre pendant longtemps après l'arrêt et la mort arrivait sans convulsions. Il semblait que dans ces cas la distension des poumons eut amené non seulement un réflexe d'arrêt respiratoire, mais encore une inhibition de tout le système nerveux central.

toires, et cette accélération se maintient tant que dure l'aspiration (fig. 8). Le rythme respiratoire devient d'autant plus précipité que l'aspiration est plus forte et le thorax plus déprimé par la pression atmosphérique. Ce réflexe d'accélération respiratoire est constant et aussi facile à produire que l'arrêt par insufflation pulmonaire; il est très sensible et, chez le lapin (fig. 9 A), il suffit d'une dépression de — 1 centimètre d'eau pour avoir une accélération très évidente. Les mouvements respiratoires sont réguliers et bien rythmés pendant la phase d'accélération, et leur amplitude est d'une manière générale diminuée. L'effet consécutif est, chez le chien, une pause expiratoire plus ou moins longue; cette pause manque lorsque l'accélération a été peu considérable. Elle fait défaut chez le lapin malgré une forte accélération. Chez le chien, on observe parfois que les respirations primitivement régulières, deviennent irrégulières, convulsives pendant l'aspiration et ne se régularisent qu'un instant après la fin de l'aspiration. Mais il peut se produire aussi le phénomène inverse, que des respirations primitivement irrégulières et convulsives, se régularisent pendant l'aspiration; le plus souvent alors elles restent régulières d'une façon persistante après la cessation de l'aspiration.

Pendant l'aspiration pulmonaire on constate une légère accélération du pouls, sans changement d'amplitude.

Le réflexe de l'accélération respiratoire par aspiration pulmonaire est absolument comparable à celui que produit la compression du thorax, ce qui n'a rien d'étonnant puisque dans les deux cas, le point de départ se trouve dans une excitation mécanique du poumon. Toutefois, ainsi que nous l'avons fait remarquer plus haut, le réflexe de la compression du thorax paraît aussi, dans certains cas, avoir une origine dans la paroi thoracique; il n'en est pas de même du réflexe de l'aspiration pulmonaire, bien que le thorax soit déformé par la pression atmosphérique, car, chez le chien comme chez le lapin, la section des vagues le supprime totalement (fig. 9 B). Si la déformation du thorax par la pression atmosphérique n'agit pas comme une compression directe avec la main, c'est probablement qu'étant répartie sur une trop grande surface, elle constitue une excitation trop faible des terminaisons nerveuses.

3° *Ouverture de la plèvre.* Le collapsus complet des poumons par ouverture de la plèvre, chez le chien ou le lapin chloralosés, provoque également une accélération respiratoire extrêmement marquée. Si on ouvre la plèvre, après section préalable des vagues, l'effet est beaucoup moins net.

4° *Fermeture de la trachée.* La fermeture de la trachée produit des effets absolument comparables à ceux de l'insufflation et de l'aspiration pulmo-

naires suivant le moment de la respiration où on l'effectue. Chez un chien chloralosé, la fermeture de la trachée, à la fin d'une inspiration, agit comme l'insufflation; elle produit un arrêt expiratoire pouvant durer jusqu'à une minute et plus. La fermeture de la trachée à la fin de l'expiration ou pendant la pause expiratoire agit au contraire comme l'aspiration; l'effet en est une accélération des mouvements respiratoires qui commence soit immédiatement après la fermeture, soit quelque temps après, suivant que celle-ci est opérée à un moment plus ou moins éloigné de l'inspiration suivante. La fermeture de la trachée revient en effet à préparer une aspiration pulmonaire pour le moment de la prochaine inspiration, et si cette fermeture est opérée pendant la pause expiratoire, il est évident qu'il faut que celle-ci s'achève avant que le réflexe d'accélération apparaisse. En même temps que la respiration s'accélère, elle change de type, et de thoracique devient abdominale.

Chez certains chiens chloralosés, les réflexes respiratoires d'origine pulmonaire sont tellement sensibles qu'on peut les faire naître en créant simplement une résistance au passage de l'air. Ainsi, dans une expérience, quand on adaptait à la canule trachéale un long tube de caoutchouc, on voyait les mouvements respiratoires s'accélérer; et cette accélération était certainement d'origine mécanique et non asphyxique, car elle se produisait immédiatement. Le long tube apportait un certain obstacle au passage de l'air, et c'est la gêne inspiratoire qui l'emportait et provoquait le réflexe dû à la dépression de l'air intrapulmonaire.

5° *Excitation des vagues et du laryngé supérieur*. Chez le chien chloralosé, lorsqu'on excite le bout central d'un vague par un courant faradique d'intensité de plus en plus grande, on constate d'abord un ralentissement de la respiration suivi, quand l'excitation a cessé, d'une courte accélération compensatrice; puis, en renforçant l'excitation, un arrêt en expiration passive (plus ou moins complet suivant l'intensité de l'excitation); l'arrêt se produit au moment précis où tombe l'excitation sur le nerf, et si une inspiration est commencée, elle est coupée net. C'est un résultat semblable à celui que l'on obtient chez un animal narcotisé par le chloral. L'excitation du laryngé supérieur produit également un arrêt expiratoire, mais moins soutenu. L'effet produit par l'excitation du bout central du vague présente d'ailleurs certaines variétés suivant l'intensité de l'excitant et le degré de narcose chloralosique. On voit parfois, après la cessation de l'excitation et de l'arrêt, la respiration changer de caractère; elle peut devenir rapide d'une manière persistante alors qu'auparavant elle était lente, et passer du type thoracique au type abdominal. Parfois si l'excitation est forte, on peut voir

l'arrêt expiratoire cesser brusquement malgré la persistance de l'excitation et faire place à une série de respirations très accélérées et de grande amplitude, et cet effet persiste encore pendant longtemps après qu'on a éloigné les électrodes du nerf. Chez aucun chien chloralosé il n'a été possible d'obtenir un arrêt en inspiration.

Chez le lapin chloralosé une excitation faible du bout central du vague amène un arrêt en inspiration, bientôt suivi d'une expiration incomplète qui se maintient tant que dure l'excitation; et à la fin de l'excitation, l'animal reprend par une inspiration. Si l'excitation tombe à la fin d'une expiration, on provoque une grande inspiration suivie d'une série de petites respirations. Enfin une excitation plus forte provoque une grande accélération des mouvements respiratoires avec augmentation d'amplitude ou bien un arrêt complet en expiration.

L'excitation des vagues donne donc des résultats assez variables; mais il en est un qui est constant si l'animal a reçu une dose suffisante de chloralose et si l'excitation est assez forte, c'est l'inhibition respiratoire, l'arrêt en expiration passive (fig, 10). Le chloralose agit à ce point de vue comme les autres anesthésiques, le chloroforme et le chloral en particulier (1).

6° *Superposition de réflexes.* Lorsque sur un animal chloralosé, on produit simultanément deux excitations qui isolément provoqueraient des réflexes de sens contraire, quelle est celle qui l'emporte?

Chez le chien et le lapin chloralosés le réflexe respiratoire de la compression thoracique l'emporte sur celui de l'insufflation pulmonaire, pourvu que l'insufflation ne soit pas trop violente. Si en effet, pendant l'apnée expiratoire provoquée par insufflation pulmonaire, on vient à comprimer le thorax avec la main, on rétablit les mouvements respiratoires pendant tout le temps que dure la compression. Lorsque celle-ci cesse, l'animal retombe en apnée. Si l'apnée est produite par l'excitation du bout central du vague, la compression du thorax peut également réveiller les mouvements respiratoires, mais cet effet n'est pas constant, et généralement l'excitation du vague est plus puissante que toute autre excitation. Aussi pendant l'arrêt respiratoire produit par la tétanisation du bout central d'un des vagues, l'aspiration pulmonaire est impuissante à rétablir la respiration,

(1) Un grand nombre de substances narcotiques ne laissent persister comme résultat de l'excitation du vague que l'arrêt expiratoire. Ce sont le chloral et l'acide carbonique (Léon Frédericq : Travaux du labor. T. I et Bull. acad. royale de Belgique. 2e série, t. XLVII, n° 4, 1879), et toute une série de substances à effet hypnotique, comme pyridine, paraldéhyde, croton-chloral, chloralamide, alcool éthylique, aldéhyde, uréthane. (Corin : Bull. acad. r. de Belgique, 3e série, t. XXII, n° 12, p. 516—520, 1891)

et d'autre part, l'accélération respiratoire provoquée par aspiration pulmonaire ou compression du thorax, cesse et fait place à l'arrêt dès qu'on vient à superposer à ces excitations la tétanisation du vague. L'accélération respiratoire produite par collapsus des poumons est également inhibée par l'excitation d'un vague.

On observe encore que pendant que l'animal est en apnée par insufflation pulmonaire, l'excitation du vague ne change rien à cet état.

V. Excitation du cerveau.

Les divergences sont assez grandes entre les auteurs sur ce qui concerne les effets respiratoires de l'excitation de l'écorce cérébrale. Les uns ont constaté une accélération, les autres un arrêt respiratoire.

Le chloralose diminue considérablement, comme on sait, l'excitabilité de l'écorce, et n'est point par conséquent favorable pour une démonstration des effets respiratoires de l'excitation cérébrale. Chez deux chiens chloralosés, en effet, l'excitation du gyrus sigmoïde ne produisit en aucun point de modifications respiratoires, même en augmentant l'intensité du courant faradique jusqu'à produire des convulsions. Mais sur un troisième animal l'excitation d'un point limité du gyrus sigmoïde, sur la marginale antérieure, et d'un point situé en avant du gyrus sur le lobe frontal, provoquait de la façon la plus nette une accélération des mouvements respiratoires, pour une intensité de courant qui ne déterminait aucune convulsion dans les muscles des membres. Après l'ablation de l'écorce, l'excitation du centre ovale déterminait cette accélération d'une façon encore plus remarquable, et, en renforçant l'excitation, les respirations devenaient extrêmement fréquentes en diminuant fortement d'amplitude, avec une tendance manifeste à la tétanisation des muscles inspirateurs, sans contracture des autres muscles du squelette. Dans cette expérience, les effets respiratoires de l'excitation cérébrale étaient de la plus grande évidence, mais c'est le seul cas favorable que nous ayons observé.

VI. Abolition réflexe de quelques mouvements respiratoires modifiés.

Le chloralose a non seulement la propriété d'exagérer l'activité réflexe des centres nerveux, mais encore celle de faciliter la production de certains phénomènes inhibitoires(1). C'est ainsi que les mouvements convulsifs, frisson, tremblement que présentent parfois les animaux chloralosés sont

(1) HÉDON et FLEIG : C.-R. Soc. de Biol. Séance du 24 janvier 1903.

inhibés de la façon la plus remarquable par diverses excitations sensitives, comme la compression du thorax ou le pincement de la peau de certaines régions (pli abdomino-crural).

Pour ce qui concerne l'inhibition des mouvements respiratoires modifiés, tels que hoquet, éternuement, toux, on peut observer les phénomènes suivants chez les animaux chloralosés. Chez le lapin chloralosé, le réflexe de l'éternuement peut être provoqué avec la plus grande facilité par irritation mécanique ou chimique des fosses nasales. Ainsi, lorsqu'on approche des narines un flacon rempli de vapeurs de chloroforme, l'animal fait un violent mouvement de retrait de la tête suivi d'une série de mouvements respiratoires expulsifs (éternuement, toux). Or, ces mouvements complexes de défense sont très atténués ou même totalement inhibés si l'on comprime un peu fortement la racine du membre supérieur en l'entourant avec la main. Lorsque les vapeurs de chloroforme arrivent dans les voies respiratoires, la respiration s'arrête comme chez l'animal normal, mais il n'y a plus ni retrait de la tête, ni toux, à condition toutefois qu'on ne cesse la compression du membre que quelques instants après la reprise des respirations, de manière que les vapeurs de chloroforme qui se trouvent dans les voies respiratoires aient eu le temps d'être chassées. La compression de la racine de la cuisse agit de la même manière, mais moins efficacement.

Nous avons observé chez un chien chloralosé un phénomène inhibitoire du même genre. L'animal présentait une respiration irrégulière et saccadée, sorte de hoquet complexe que la compression du thorax, qui d'habitude régularise les respirations, était impuissante à faire disparaître. Or, ce hoquet était totalement inhibé par le pincement d'une narine ou de la pointe de la langue; pendant l'excitation la respiration devenait normale, et le hoquet reprenait dès qu'on cessait le pincement. L'inhibition était d'autant plus complète que l'on pinçait plus fortement, et l'excitation des narines et de la langue paraissait bien être spécifique, car le pincement d'un grand nombre d'autres points de la surface cutanée restait inefficace. Une forte irritation de la peau du ventre, du thorax, du cou, des lèvres n'arrêtait pas le hoquet; celui-ci était seulement atténué par un fort pincement de l'oreille.

Chez un autre chien, nous avons constaté que le réflexe de la toux que l'on produisait très facilement par l'irritation mécanique de la muqueuse de la trachée et des bronches, était inhibé par le pincement de la lèvre supérieure, alors que l'irritation d'autres régions de la peau restait inefficace. Toutefois l'excitation inhibitoire en question s'épuisait assez vite. La toux

produite par l'irritation du larynx était seulement atténuée par la même excitation.

Si le chloralose favorise la production de certains phénomènes inhibitoires réflexes, par contre il en fait disparaître d'autres qui chez l'animal normal sont des plus nets. L'apnée qui se produit chez le canard d'une façon si remarquable quand on plonge la tête de l'animal dans l'eau, manque totalement après chloralosation. Cette apnée est d'ordre réflexe et pour la produire, il suffit d'immerger le bec de l'animal dans l'eau jusque et y compris les narines; la respiration s'arrête net quoique la trachée de l'animal soit pourvue d'une canule s'ouvrant à l'air libre, et le cœur présente un ralentissement énorme de ses battements. Le chloralose fait disparaître ce réflexe; un canard chloralosé continue à respirer par sa canule trachéale, malgré l'immersion de la tête dans l'eau, et le cœur conserve son rythme ordinaire.

VII. Comparaison des réflexes respiratoires chez les animaux chloralosés et chez les animaux soumis à d'autres anesthésiques ou non anesthésiés.

Le réflexe de l'accélération respiratoire par compression du thorax n'est pas spécial aux animaux chloralosés. Déjà chez certains animaux normaux, qui restent tranquilles sur la table, le réflexe apparaît ébauché, quoique, à la vérité, il passe le plus souvent inaperçu et soit troublé par l'intervention de la conscience. Mais chez les animaux anesthésiés par le chloral, la compression du thorax accélère manifestement le rythme respiratoire. Le chloralose ne crée donc point le réflexe en question, mais il le met sans contredit en évidence beaucoup mieux que tout autre anesthésique.

Dans l'anesthésie par l'alcool chez le lapin, le réflexe manque totalement, et, avec le chloroforme, c'est plutôt un ralentissement de la respiration que donne la compression du thorax.

Pour le réflexe d'accélération respiratoire produit par l'aspiration pulmonaire, réflexe qui est si constant et si net chez les animaux chloralosés, on ne le retrouve pas chez le lapin normal ou soumis à d'autres anesthésiques. Chez l'animal normal, le réflexe est troublé par des réactions volontaires. Chez l'animal anesthésié par le chloral, l'aspiration pulmonaire produit d'abord un arrêt de la respiration en inspiration, suivi d'une série de petites respirations d'amplitude d'abord faible, puis graduellement croissante, et d'un rythme plus lent que les respirations normales (fig. 11, tracé 1). C'est en somme le réflexe classique de la rétraction pulmonaire, signalé plus haut, c'est-à-dire l'arrêt respiratoire par tétanisation du

diaphragme suivi d'une série de petites oscillations de ce muscle. Chez l'animal anesthésié par lechloral, l'aspiration pulmonaire amène donc l'arrêt inspiratoire ou une tendance à l'inspiration soutenue par tétanisation du diaphragme; chez l'animal chloralosé, par contre, cette tendance à l'inspiration se manifeste simplement par une accélération des mouvements respiratoires.

Quant au réflexe d'arrêt de la respiration par insufflation pulmonaire, il existe déjà chez l'animal normal, comme chez ceux qui sont sous l'influence des divers agents anesthésiques, mais ainsi que nous l'avons déjà dit, avec le chloralose le réflexe est bien plus sensible et l'arrêt respiratoire beaucoup plus prolongé. Chez le lapin chloralisé, comme chez le chloralosé, on peut pendant l'apnée ou dans la phase de ralentissement respiratoire dues à l'insufflation pulmonaire, obtenir l'apparition ou l'accélération des mouvements respiratoires par la compression du thorax. La fig. 11, tracé 2, en donne un exemple typique.

Conclusions.

Le chloralose, par son action spéciale sur l'excitabilité réflexe des centres nerveux, facilite l'étude de certains phénomènes réflexes, notamment de quelques réflexes respiratoires.

1° Chez les animaux chloralosés à respiration ralentie, la compression du thorax produit un réflexe d'accélération des mouvements respiratoires, dont le point de départ réside principalement dans une excitation du poumon, et en partie aussi dans une excitation transmise par les voies de la sensibilité générale.

2° La compression de l'abdomen produit le même effet surtout par une action indirecte de compression pulmonaire.

3° Le chloralose augmente la sensibilité aux réflexes respiratoires classiques de l'insufflation et de l'aspiration pulmonaires, comme aussi à ceux de la fermeture de la trachée et de l'ouverture de la plèvre. L'insufflation provoque un arrêt très prolongé en expiration qui semble indiquer une augmentation d'excitabilité de l'appareil expirateur. Inversement une très faible dépression de l'air intrapulmonaire provoque un réflexe d'accélération respiratoire qui paraît dénoter une augmentation d'excitabilité de l'appareil inspirateur. Le ralentissement si marqué des mouvements respiratoires qu'on observe chez les animaux chloralosés, du fait même du chloralose, ne peut donc guère logiquement être attribué à une diminution d'excitabilité du centre respiratoire. L'explication de ce ralentissement est difficile à donner, en raison de l'insuffisance de nos connaissances sur le

mécanisme exact des centres respiratoires et des divergences considérables que l'on rencontre entre les auteurs sur ce sujet. Si nous supposons l'existence de deux centres respiratoires, l'un inspirateur, l'autre expirateur, et celle de deux catégories de fibres dans le vague, les unes inspiratrices, les autres expiratrices (inhibitoires du centre inspirateur ou excitatrices du centre expirateur), nous pouvons admettre que chez les animaux chloralosés, il y aurait une prédominance d'excitabilité de l'appareil expirateur.

Cette interprétation est en accord avec le fait que l'excitation des vagues et du laryngé supérieur produit le plus souvent un arrêt en expiration, et avec cet autre que l'aspiration pulmonaire chez le chloralosé ne produit qu'une accélération respiratoire, au lieu du réflexe classique qui est un arrêt en inspiration. D'autre part, le fait que la superposition de plusieurs réflexes peut laisser prédominer le réflexe inspirateur n'est pas en contradiction avec cette manière de voir; car le résultat n'est pas exclusivement commandé par l'état d'excitabilité des centres, mais aussi par celui des appareils nerveux périphériques.

4° Si le chloralose favorise la production de certains réflexes respiratoires d'origine pulmonaire ou autre (parfois d'origine cérébrale) par contre il en abolit d'autres (tels que l'apnée réflexe de l'immersion de la tête dans l'eau chez le canard).

5° D'autre part, le chloralose par son action favorisante sur la production de certains phénomènes inhibitoires, permet d'empêcher, par diverses excitations sensitives, la production de plusieurs sortes de réflexes respiratoires (éternuement, hoquet, toux).

Montpellier, 8 février 1903.

Explication des figures.

Tracé n° I (réduction du tracé original de 4 1/2 par la photographie). — Chien chloralosé. Accélération respiratoire par une compression du thorax maintenue de C à C', pendant 3'. Temps divisé de 5 en 5 secondes. — Dans ce tracé, comme dans tous les suivants, l'inspiration est une ligne descendante.

Tracé n° II (réduction de moitié environ). — Chien chloralosé. R = respiration (pneumographe, inspiration ligne descendante). P. F. = pouls fémoral (sphygmographe de LAULANIÉ). Accélération de la respiration et du pouls pendant la compression du thorax de C en C'. Temps en secondes.

Tracé n° III (réduction de moitié environ). — Chien chloralosé, en proie à un fort tremblement généralisé, indiqué sur le tracé respiratoire par les petites irrégularités de la ligne. Respirations très irrégulières. Pendant la compression du thorax de C en C' le tremblement disparait et les respirations se régularisent.

Tracé n° IV (réduction de 1 1/2). — Chien chloralosé. R = Respiration (pneumographe). P = pression fémorale (manomètre métallique de MAREY). V. R. = Volume du rein (oncographe). Compression du thorax de C à C'.

Tracé n° V (réduction au 1/3 environ). — Chien chloralosé. Tracé respiratoire après section des vagues. Compression du thorax de C à C'.

Tracé n° VI. — Lapin chloralosé. Tracé respiratoire : 1) avant la section des vagues ; 2) après double vagotomie. Compression du thorax de C à C'. L'accélération respiratoire produite en 1 ne se montre plus en 2.

Tracé n° VII. — Chien chloralosé. Respirations convulsives avec bruit glottique (hoquet) par excitation d'un nerf intercostal.

Tracé n° VIII (réduction de moitié environ). — Chien chloralosé. V. C. = Volume du cerveau (inscription au moyen d'un tube vissé dans le crâne). R = respiration (pneumographe). Les petites ondulations de la ligne V. C. sont dues au pouls cérébral ; celles de la ligne R aux pulsations cardiaques. La trachée de l'animal étant mise en rapport avec l'intérieur d'une bonbonne, on pratique une aspiration de l'air de A à A'. L'accélération respiratoire apparaît sur les deux tracés ; en même temps il se produit une légère diminution de volume du cerveau. Consécutivement à l'aspiration, les tracés présentent une alternance de respirations courtes et longues. La régularité du rythme se rétablit un peu plus tard.

Tracé n° IX. — Lapin chloralosé. Tracé de la respiration (pneumographe) : 1) avant la section des vagues ; 2) après la double vagotomie. La trachée de l'animal est reliée à la bonbonne. De A à A', aspiration de l'air de la bonbonne. L'accélération respiratoire ainsi provoquée dans le tracé 1, est complètement supprimée par la section des vagues dans le tracé 2.

Tracé n° X. — Chien chloralosé. Exemple d'un arrêt en expiration par l'excitation du bout central d'un vague.

Tracé n° XI. — Lapin anesthésié par le chloral. Tracé respiratoire (pneumographe

entourant la partie inférieure du thorax et enregistrant la respiration abdominale. Dans le tracé 1) on pratique une aspiration de l'air de la bonbonne dans laquelle respire l'animal. Arrêt en inspiration, suivi de respirations d'amplitude graduellement croissante. (Comparer avec fig. 9 tracé no 1, donnant le même réflexe chez l'animal chloralosé). Dans le tracé 2 on pratique l'insufflation pulmonaire de I à I' par une légère compression de l'air de la bonbonne. L'effet en est un arrêt en expiration suivi de respirations ralenties. Pendant ce ralentissement, la compression du thorax CC' pratiquée à deux reprises différentes, provoque une accélération très nette des mouvements respiratoires.

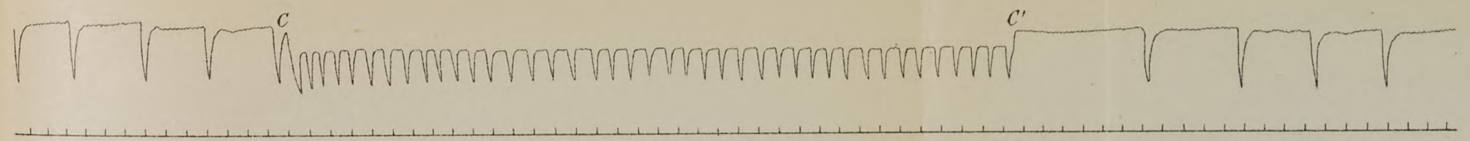


Fig. 1.

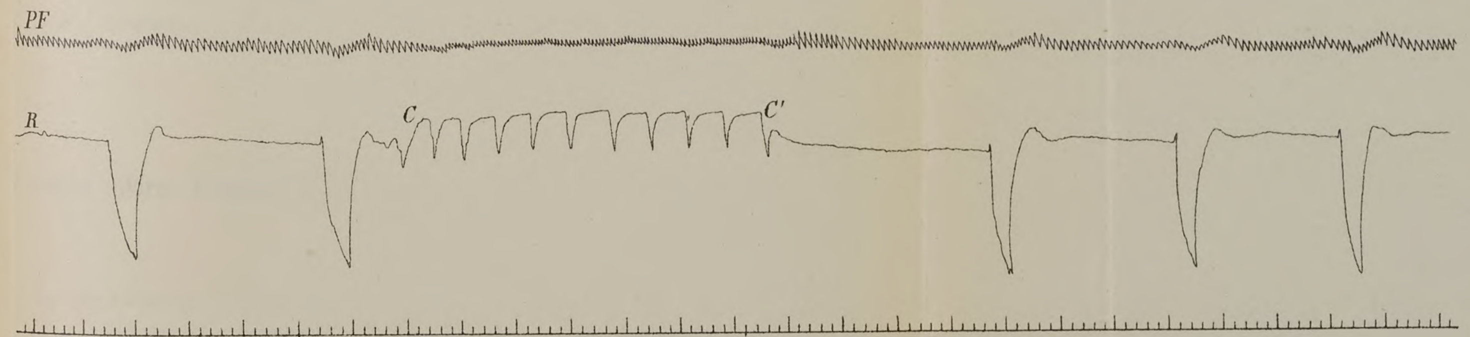


Fig. 2.

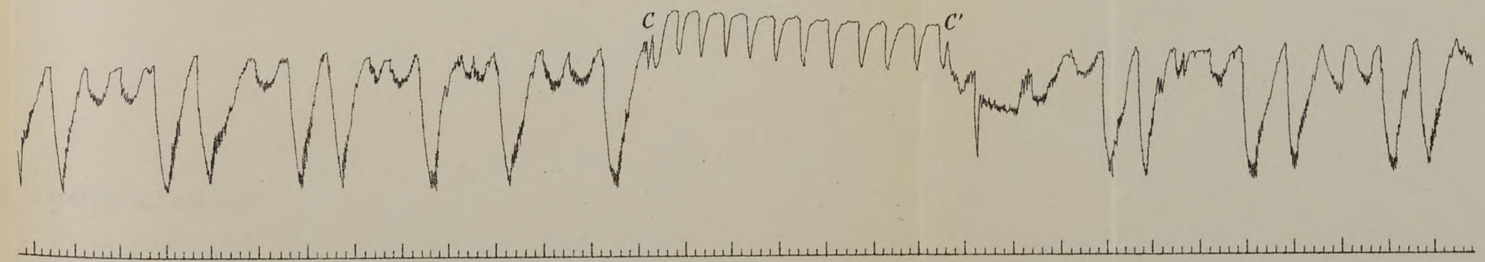


Fig. 3.

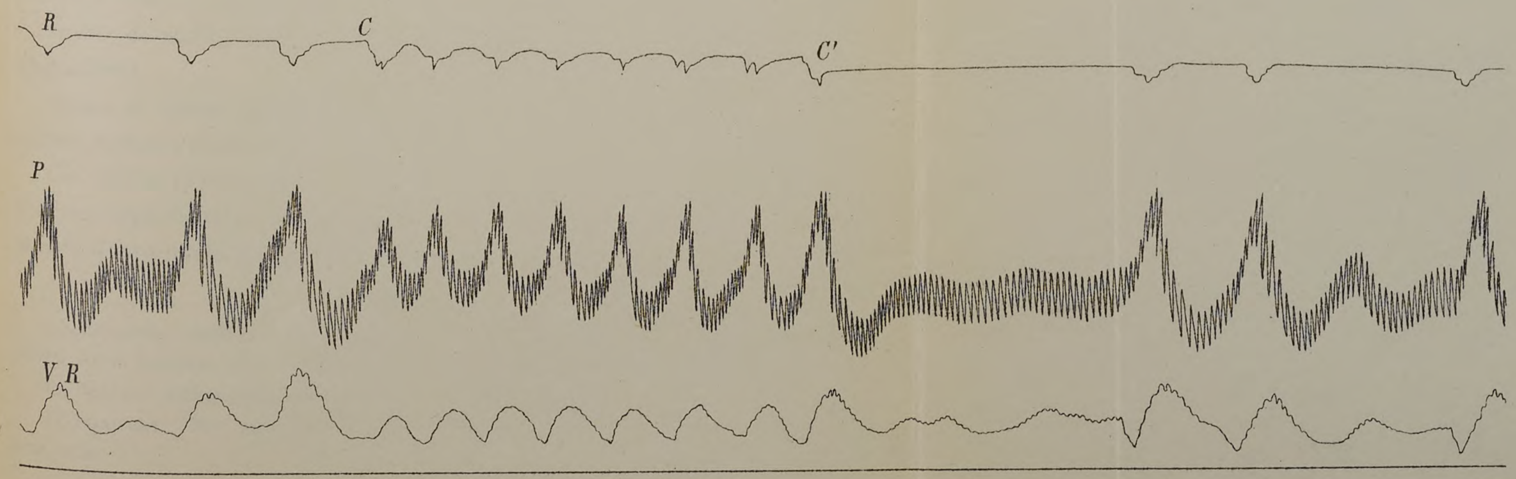


Fig. 4.

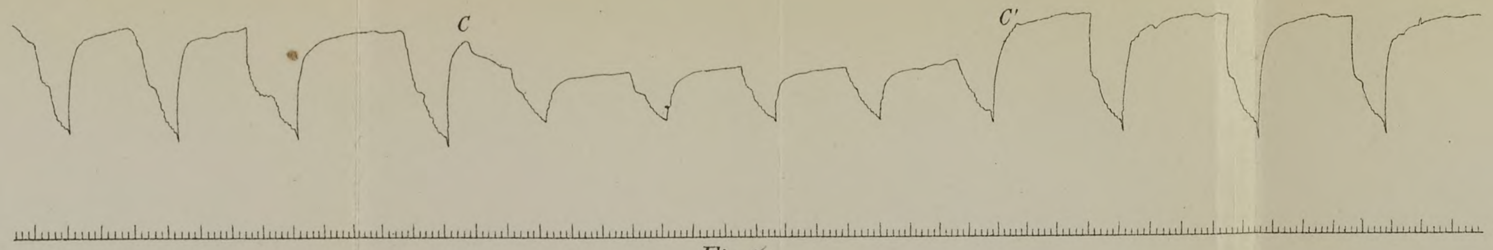


Fig. 5.

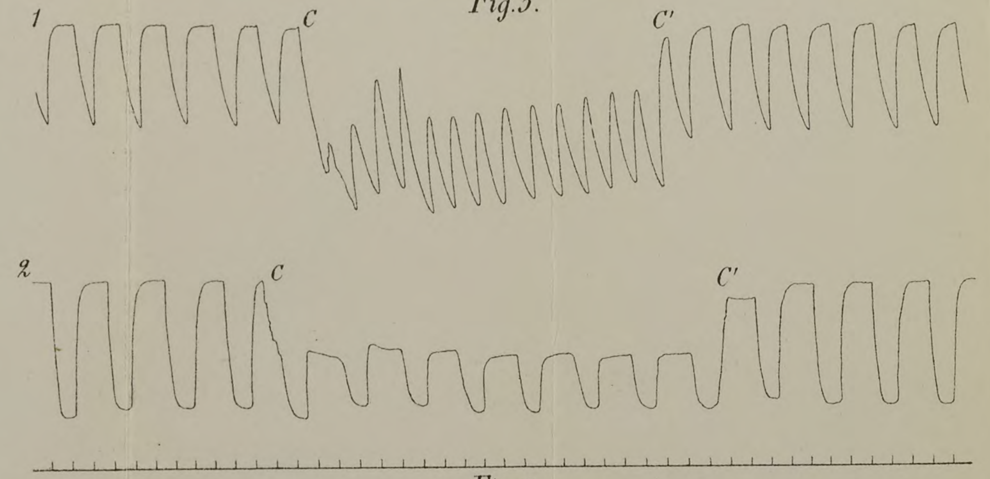


Fig. 6.

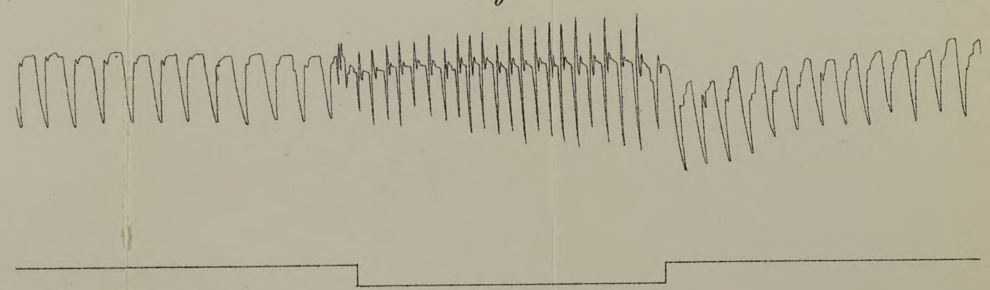


Fig. 7.

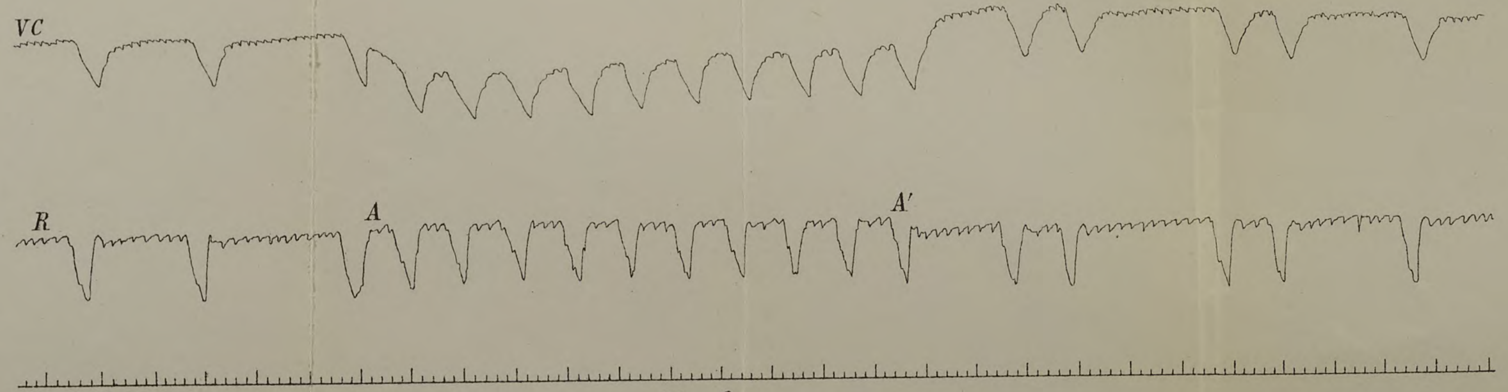


Fig. 8.

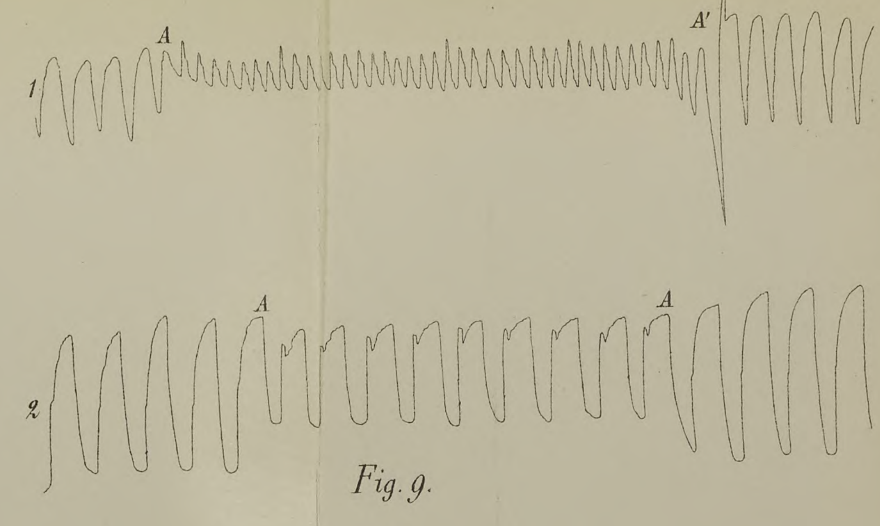


Fig. 9.

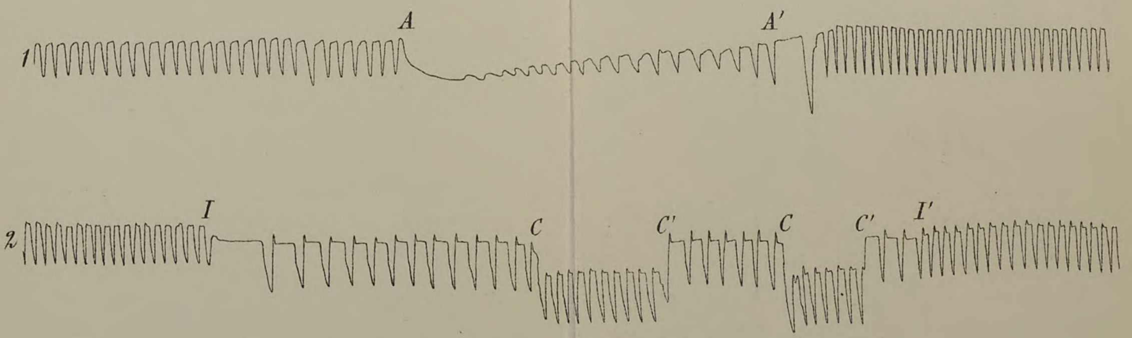


Fig. 11.

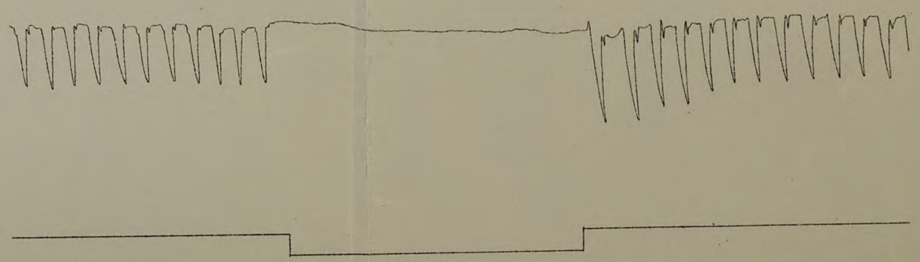


Fig. 10.

Lith. P. Allaert.

Istituto di Materia Medica e di Farmacologia sperimentale della R. Università di Padova (Diretto dal Prof. Pio Marfori).

Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio

IIa. COMUNICAZIONE.

Intorno all'azione dei sali di Potassio sul muscolo cardiaco e sui muscoli vasali.

Dr GIUSEPPE ASTOLFONI,

Aiuto.

Intorno all'azione dei sali di potassio sul muscolo cardiaco.

In un precedente lavoro(1) ho cercato di dimostrare che i sali di potassio esercitano sul sistema nervoso centrale e periferico e sui muscoli dello scheletro un'azione prevalentemente paralizzante, e che questa paralisi può essere tolta in un tempo più o meno lungo dalla soluzione fisiologica di cloruro di sodio, senza può si possa ammettere una vera azione antagonistica.

Scopo di questa pubblicazione è lo studio dell'influenza che i sali di potassio possono avere sul muscolo cardiaco e sulla muscolatura vasale.

Già fin dal 1839 Blacke(2) aveva trovato che essi esercitano sul cuore un'azione deprimente; in seguito numerosissimi sono i lavori, nei quali è studiato il loro modo d'agire sul cuore e sui vasi. Isambert(3), Bouchardat

(1) Astolfoni : *Intorno all'azione dei sali di Potassio sul sistema nervoso e sui muscoli dello Scheletro.* Arch. Internat. de Pharmacod. et de Thérapie, vol. XI, fasc. III—IV, p. 313.

(2) Blacke : Edimburg. med. Journal, 1839.

(3) Isambert : *Note sur l'action physiologique du chlorate de potasse.* Gaz. méd. de Paris, 1850.

e ST. COOPER(1), PODCOPAIEW(2), KOHLER(3), HENNICKE(4) attribuirono ai sali di potassio un'influenza deleteria sulla contrazione cardiaca, senza però aggiungere molto alle nozioni generali che già prima si avevano.

Il KEMMERICH(5), esperimentando sui conigli, trovò che i sali potassici dati per via ipodermica, a piccole dosi, eccitano la fibra cardiaca, e a dosi maggiori la paralizzano. A queste ricerche il BUNGE(6) obbiettò che colla somministrazione per via orale dei sali di potassio, non si può mai osservare nè lo stato di eccitazione nè quello di paralisi. Egli perciò attribui il primo alla inevitabile paura che invade un animale timido come il coniglio quando lo si sottoponga alle manualità dell'esperienza, il secondo alle dosi eccessive adoperate. A questa interpretazione si associò l'HERING(7), il quale con iniezioni sottocutanee ottenne un rallentamento durevole del polso, preceduto da un passegiero periodo di eccitazione, secondo lui addebitabile certamente alla paura. Il BUNGE, con ricerche confermate dal LEHMANN(8), trovò che iniezioni endovenose e sottocutanee di KCl producono rallentamento del polso e infine completo arresto cardiaco.

Secondo RINGER(9), applicando sul cuore di rana una soluzione di NaCl al 0,75 % fatta con acqua comune, il tempo della rivoluzione cardiaca si allunga, mentre le pulsazioni riprendono il loro carattere normale aggiungendovi qualche traccia di potassio. Una piccola quantità di sali di calcio unita all'acqua distillata porta allo stesso risultato, riducendo le pulsazioni più lunghe e più intense; anche in questo caso col potassio il cuore ritorna nelle condizioni normali.

L'azione eccitante, attribuita dal GASKELL(10) agli alcali diluiti applicati sul muscolo cardiaco, fu più minutamente studiata dal RINGER, il quale potè dimostrare che il K, il Na, e l'NH_3 hanno tendenza ad accrescere da principio la contrazione tonica del ventricolo, mentre in seguito, col-

(1) BOUCHARDAT e ST. COOPER : *Sur l'action physiologique de la potasse.* Arch. génér. de méd. Supplément, 1846.

(2) PODCOPAIEW : Virchow's Archiv, Bd. XXXIII, 1865, S. 505.

(3) KÖHLER : *Zur Wirkung der Kalisalze auf Wärmblut.* Virchow's Arch., 1875.

(4) HENNICKE : Dissert.-Inaug., Greifswald. 1877.

(5) KEMMERICH : Pflüger's Arch., Bd. II, 1869, S. 49.

(6) BUNGE : Pflüger's Arch., Bd. IV, 1871, S. 235, e Zeitschr. f. Biologie, Bd. IX, 1873, S. 130.

(7) HERING : *Wirkung d. Kalisalze u. d. Kali nitr. im spec. auf den thierischen Organismus.* Diss.-Inaug., Spandau, 1875.

(8) LEHMANN K. B. : Arch f. Hygiene. Bd. III, 1885, S. 249.

(9) RINGER : Journ. of Physiol. III, p. 193.

(10) GASKELL : Journ. of Physiol., vol. III, p. 48.

l'aumentare delle dosi, il miocardio resta paralizzato. L'azione paralizzante del K è la più forte e si manifesta molto prima di quella delle altre due sostanze. Secondo il RINGER gli alcali altererebbero anche l'eccitabilità della fibra muscolare : il Na e l'NH_3 aumenterebbero l'eccitabilità elettrica del ventricolo, mentre il K, la diminuirebbe in modo notevole, quantunque qualche volta possa precedere un breve periodo di eccitazione.

Ad analoghi risultati arrivò il RANKE(1) facendo una specie di circolazione artificiale con soluzioni molto diluite di KCl attraverso il cuore di rana lasciato in sito. Egli ottenne un completo arresto cardiaco accompagnato dalla soppressione delle eccitabilità elettrica. Questa paralisi cardiaca fu in parte tolta da un lungo lavaggio con soluzione fisiologica di NaCl.

AUBER e DEHN(2) osservarono che solo dosi elevate di K riescono a produrre l'arresto definitivo del cuore di cane; la paralisi cagionata da dosi minori non impedisce che il muscolo cardiaco ed i suoi apparecchi nervosi conservino la loro irritabilità, anche quando la pressione sanguigna sia discesa a O.

Col moltiplicarsi delle ricerche sperimentali, incominciarono a sorgere le ipotesi per interpretare i fenomeni osservati. Fu primo il GUTTMANN(3) che per spiegare l'indebolimento del polso susseguente alla somministrazione dei sali potassici, ammise che esso derivasse da una paralisi dell'apparecchio muscolo-motore cardiaco. Dopo questo lavoro gli sforzi degli autori s'indirizzarono specialmente a ricercare se il K eserciti prevalentemente la sua azione sul muscolo cardiaco, oppure sull'innervazione intrinseca ed estrinsica del cuore.

Un primo accenno alla teoria nervosa si trova nel lavoro già citato del RANKE, in cui quantunque sia riconosciuto nei sali potassici un veleno generale dei muscoli striati, è ammesso che la loro azione sul cuore dipenda principalmente dall'influenza che essi esercitano sul vago.

Viene poi il FOLLANI(4) che sostiene il bromuro potassico abbia un'azione sedativa sull'innervazione cardiaca. Spetta però al TRAUBE(5) il merito di aver dato per il primo con diligenti ricerche una base scientifica

(1) RANKE : *Untersuchungen über die chemischen Bedingungen der Ermüdung des Muskels.* Arch. f. Anat. u. Physiol., 1864, S. 343.

(2) AUBER e DEHN : Citati da HEUBEL. Pflüger's Arch., Bd. 45, 1889, S. 461.

(3) GUTTMANN : *Exper. Untersuchungen über die Kali- und Natronsalze.* Berl klin. Wochenschr., 1865.

(4) FOLLANI : Gazetta medica Italiana. Provincie venete, 1866 maggio.

(5) TRAUBE : *Ueber die Wirkung des Kali nitricum auf die Herzthätigkeit.* Gesammte Beitr. zur Physiol. u. Path., 1871.

alla teoria nervosa. Egli dimostrò che i sali di potassio agiscono contemporaneamente sul polso, sulla pressione e sulla temperatura. Dopo aver rilevata la singolare rassomiglianza esistente tra l'azione della digitale e quella del nitrato potassico, emise l'ipotesi che questo sale agisca primieramente sul vago e poi sui centri automotori cardiaci.

Tra gli studi più recenti abbiamo quello del MASSALONGO(1) in cui è riconosciuto nel bromuro potassico un agente neurovascolare; tutta la fenomenologia che da esso deriva, dipenderebbe da una vasocostrizione d'origine nervosa.

Per ultimo viene RAÏSSA ROSENBERG(2) che studiò in modo accurato l'influenza dei sali di potassio sul cuore e sulla pressione sanguigna. Per riuscire ad introdurre nell'animale grandi quantità di potassio, preferì praticare iniezioni nel moncone centrale dell'arteria crurale sezionata nel triangolo dello Scarpa; ottenendo con questo metodo il vantaggio di avere una lenta diffusione del liquido, che spinto dal cuore attraverso un campo capillare molto esteso, esercita la sua azione in modo lento e graduale.

Per azione dei sali di potassio in un primo periodo ottenne un rallentamento dei battiti cardiaci, coincidente con un'elevazione della tensione intravascolare. In un secondo periodo osservò l'accentuazione graduale di questo aumento di pressione, mentre i battiti del cuore cessavano di rallentarsi. In un terzo periodo il polso andò sempre più rallentandosi, divenne irregolare e intermittente, la pressione si abbassò in modo notevole e si ebbe infine la completa soppressione di ogni onda sanguigna capace di arrivare fino alle carotidi. L'autore ritiene che il rallentamento cardiaco osservato nel I° e II° periodo sia dovuto al nervo vago, e per spiegare le ultime fasi dell'avvelenamento ammette una paralisi del miocardio. La ROSENBERG dice inoltre, che le sue ricerche giustificano l'impiego dei sali di potassio come tonici del cuore.

Sono pure numerosi i lavori sui quali si basa la teoria muscolare. Fu già notato che il GUTTMANN apertamente si dichiara favorevole a questa ipotesi; anche il PODCOPAIEW riconosce nei sali potassici un'azione specifica sul muscolo cardiaco. Il CURCI(3) ammette che il K eserciti la sua influenza sulle fibre muscolari del cuore e dei vasi.

---

(1) MASSALONGO : *Azione del bromuro di potassio in ispecie nelle malattie di cuore*. Gazzetta medica Italiana. Provincie venete, anno XXV, n. 44, 45, 46.

(2) ROSENBERG : *Contribution à l'étude de l'action des sels de potassium sur le cœur et la pression sanguine*. Thèse inaug. Genève, 1898.

(3) CURCI : *Alcune ricerche sul meccanismo d'azione dei comuni metalli alcalini ed alcalino terrosi*. Annali di Chim. e Farmacologia, 1886, p. 337.

Ma sono specialmente gli autori recenti che riferiscono ad una diretta azione sul muscolo cardiaco i fenomeni susseguenti alla somministrazione dei sali di potassio.

Uno dei più importanti lavori comparsi in questi ultimi tempi è quello dell'HEUBEL(1). L'A crede che, se nelle ricerche del RANKE e d'altri non si potè ottenere mediante una soluzione di NaCl, la restitutio ad integrum della funzione cardiaca lesa dal sale potassico, ciò dipenda solo dall'insufficienza del metodo.

Una abbondante lavatura endocardiaca, fatta per mezzo d'una cannula a pressione con soluzione fisiologica di NaCl contenente una certa quantità di sangue, secondo l'HEUBEL, può restituire la funzione soppressa, non solo quando la soluzione potassica abbia portato la completa paralisi del cuore, ma anche quando sia sopravvenuta la rigidità muscolare.

Naturalmente però se la durata della immersione sia stata protratta un tempo troppo lungo (30' per una soluzione di KCl al 0,6 %, 12' per le soluzioni al 5 % e sature) la riviscenza va diventando sempre più difficile ed anche impossibile quando si sia arrivati alla completa morte del cuore.

Se una rana viene avvelenata anche con dosi relativamente elevate di un sale potassico iniettato sotto cute, è possibile, se pur sieno passate varie ore dopo la morte, provocare energiche contrazioni delle orecchiette e del ventricolo, trattando il cuore isolato col metodo proposto dall'autore.

In base a questi fatti egli crede che l'azione deleteria esercitata sulla funzione cardiaca da KCl sia in relazione solo colla sua presenza nella sostanza muscolare e nervosa, e che basta perciò il semplice allontanamento del veleno, perchè si ristabilisca la lesa funzione, non avendo ancora esso prodotto una notevole trasformazione chimica nel contenuto dei tubicini muscolari e delle cellule nervose. Solo quando quantità maggiori s'indugiano più a lungo negli elementi del tessuto cardiaco, secondo ogni verosimiglianza, si ha la morte definitiva del cuore per essersi manifestate più profonde alterazioni.

Osservazioni analoghe fatte da BUCHHEIM sui muscoli dello scheletro e da BOTTAZZI sul cuore, portano questi autori ad ipotesi molto simili. Credo inutile di riferirle in questo luogo perchè l'ho già fatto estesamente nel mio precedente lavoro(2); riassumerò invece quanto il BOTTAZZI osservò in altra pubblicazione(3), la quale mi sembra possa avere una

(1) HEUBEL : *Die Wiederbelebung des Herzens nach dem Eintritt vollkommener Herzmuskelstarre.* Pflüger's Arch., 33—45, 1889, S. 461.

(2) ASTOLFONI : Loco citato.

(3) BOTTAZZI : *Sur le mécanisme d'action des sels de potassium sur le cœur. Contribution à la doctrine de l'inhibition.* Arch. de Physiol. norm. et path., octobre 1896.

maggiore importanza, oltre che per il suo intrinseco interesse, anche per il fatto che nei risultati dall'A ottenuti, si potrà in gran parte trovare la conferma di quanto io riuscirò a dimostrare colle mie ricerche.

Sospeso il cuore di rana o di rospo secondo il metodo di ENGELMANN provò l'azione del nitrato, cloruro, e carbonato potassico alla stessa concentrazione molecolare del sangue dei batraci. Facendo agire la soluzione potassica sul cuore pieno di sangue osservò un aumento enorme nell'altezza delle contrazioni, una diminuzione nella loro frequenza, ma, per quanto l'azione ne fosse prolungata, non arrivò mai all'arresto delle pulsazioni; mentre solo poche goccie potevano portare a questo risultato, se il cuore era vuoto di sangue. Notò inoltre delle alterazioni del ritmo prodotte dall'assenza d'una sistole, o della forma generale della funzione cardiaca prodotte dall'ineguaglianza nell'altezza delle contrazioni, che raggruppate assieme assumono la forma di scala ascendente. In questo caso bastano anche piccole dosi di sale potassico per produrre l'arresto del cuore in diastole, se la soluzione è isotonica; oppure l'arresto con accorciamento del miocardio, se la soluzione è ipertonica.

In ogni caso in un tempo più o meno lungo il cuore ricomincia le sue pulsazioni, dapprima lente e deboli, poi molto più alte del normale, ed infine dopo qualche ora ritornano alla stessa altezza che avevano al principio dell'esperienza. La soluzione fisiologica accorcia il tempo necessario perchè la funzione cardiaca si regolarizzi, e se l'avvelenamento è stato prima grave, si possono ottenere gruppi di contrazioni molto più ampie del normale, senza legge periodica, ma con una forma ben netta di scala discendente.

L'autore interpreta la formazione dei gruppi separati da intervalli di riposo, come fenomeni di stanchezza muscolare. Conclude che l'azione dei sali potassici è paragonabile a quella del vago; in tutti due i casi si osserva l'arresto diastolico del cuore, seguito da un aumento della funzione motrice; crede che, analogamente a quanto avviene per il vago, anche l'azione del potassio stia in relazione con fenomeni d'integrazione da esso provocati nel miocardio.

In favore della teoria muscolare si possono citare anche alcuni lavori sul cuore embrionario.

Il LOEB(1) ha dimostrato che il cuore di Fundulus di 4—5 giorni è arrestato da una soluzione di KCl; questo fenomeno avviene, ma in minor grado anche se il cuore è più giovane.

(1) LOEB: *Ueber eine einfache Methode zwei oder mehr zusammengewachsene Embryonen aus einem Ei hervorzubringen*. Pflüger's Arch., Bd. 55, 1894, S. 525.

Il PICKERING(1), studiando l'azione dei veleni sul cuore embrionario di pollo e di qualche mammifero da 60 a 90 ore d'incubazione, trovò che il KCl lo arresta in diastole. La nicotina e la veratrina, che a piccole dosi accelerano la funzione del cuore embrionario, esercitano una azione antagonistica al KCl; come pure un rimarchevole antagonismo esiste tra i sali di Ca e quelli di K.

Queste ultime ricerche hanno senza dubbio una notevole importanza in favore della teoria che attribuisce al K una speciale azione sul miocardio, essendo noto che nei primi periodi dello sviluppo embrionario del cuore, non esistono in esso apparecchi nervosi differenziati.

Nelle mie esperienze mi servii di rane e di rospi. Paralizzato completamente l'animale colla distruzione del midollo, lo fissai sopra una tavoletta di sughero e misi allo scoperto il cuore. L'apparecchio adoperato per registrare i movimenti del cuore in sito, è molto analogo a quello dell' ENGELMANN, colla differenza che misi l'animale in direzione verticale al di sopra della penna scrivente. In tal modo avevo il vantaggio che l'eccesso delle soluzioni potassiche applicate direttamente sul cuore potevano gocciolar giù senza ostacolo, mentre nel preparato originale dell'ENGELMANN possono imbevere con facilità, attraverso la ferita, gli organi vicini, rendendo difficile il susseguente ripristinarsi della funzione cardiaca mercè la soluzione fisiologica di NaCl. Un apparecchio DESPREZ faceva sul cilindro del chimigrafo un segno ogni minuto secondo. Le soluzioni dei sali potassici erano fatte cadere sul cuore di tratto in tratto per mezzo di una pipetta.

Esperienza I.

Rana esculenta. — Il tracciato normale apparisce regolare per il numero (50 ogni m') e per l'altezza delle contrazioni (14 mm.) Applicate ripetutamente alcune goccie di una soluzione all' 1 % di KBr, il numero delle contrazioni diminuisce (42 per m') mentre la loro altezza aumenta (17 mm.), senza che il tracciato si avvicini all'ascissa, nè che sia alterata la sua regolarità.

Qualche goccia di una soluzione al 5 % dello stesso sale applicata per 5 volte, diminuisce notevolmente il numero delle contrazioni cardiache (fino a 18 per m'), conservandone l'altezza sempre attorno ai 17 mm., ma il tracciato apparisce leggermente ondulato, specie al suo limite superiore, perchè le singole contrazioni non raggiungono in modo regolare la stessa altezza, come al principio della esperienza. Facendo cadere sul cuore un numero maggiore di goccie della stessa soluzione al 5 %, le contrazioni diven-

(1) PICKERING : *Observations on the physiology of the embryonic heart.* Journ. of Physiol. XIV, pag. 383.

gono irregolarissime per numero e per altezza, da principio vanno a poco a poco facendosi più basse, acquistando l'aspetto d'una scala discendente abbastanza regolare, poi si produce il fenomeno opposto, le contrazioni si fanno sempre più valide, e la scala ascendente che ne deriva è spesso interrotta da una contrazione più valida delle altre.

Avendo osservato una certa tendenza al ripristinarsi della normale eccitabilità, provo l'influenza della soluzione fisiologica di NaCl, la quale riduce il tracciato quasi nelle stesse condizioni che al principio della esperienza. Alcune goccie di KBr (al 5 %) ripetono gli stessi fenomeni osservati dianzi.

Esperienza II.

Rana esculenta. — Le contrazioni preliminari mi danno un tracciato molto regolare dell'altezza di 13 mm., con la frequenza di 48 pulsazioni al m'. Distanza dall'ascissa di 14 mm.

Due goccie d'una soluzione all'1 % di carbonato potassico applicato per due volte, mi danno un notevole rallentamento del ritmo cardiaco (fino a 24 pulsazioni per m'), l'altezza delle contrazioni è diminuita di 2 mm., come pure la distanza della ascissa è diminuita di 8 mm. Una terza applicazione riduce a 20 il numero delle pulsazioni, e mentre fino a questo momento il tracciato si conserva di forma normale, incominciano delle notevoli irregolarità nell'altezza delle contrazioni. Per influenza di altre due goccie della soluzione potassica la contrattilità del cuore va rapidamente diminuendo (numero delle contrazioni 18 per m', altezza 5 mm., distanza dall' ascissa 8 mm.), ma prima che si manifestino fatti di spiccato esaurimento, si possono osservare gruppi di due o tre contrazioni la cui altezza diviene sempre minore.

In seguito spontaneamente migliorano le condizioni cardiache, per poi ricadere in un grave stato di debolezza (altezza delle contrazioni 4 mm., ritmo 20 per m'; la distanza dall'ascissa si conserva sempre di 8 mm.).

Un abbondante lavaggio con soluzione fisiologica, porta subito un notevole aumento nell'altezza delle contrazioni; da principio però le contrazioni più valide sono alternate con altre assai basse, che poi a poco a poco si rinforzano, dando infine al tracciato una forma normale, (altezza delle contrazioni 10 mm., numero 36, distanza dall'ascissa 8 mm.). Con una nuova applicazione della stessa soluzione di carbonato potassico arrivo fin quasi al completo esaurimento della funzione cardiaca, manifestandosi anche in questo caso il fenomeno delle contrazioni riunite a gruppi.

La soluzione fisiologica ripristina le normali condizioni, ma precede un periodo in cui, evidentissimi sono i gruppi. (*Vedi Tavola Ia.*)

Esperienza III.

Rana esculenta. — Il tracciato normale e assai regolare per ritmo (48 pulsazioni per m') e per altezza delle contrazioni (8 mm.); la distanza dall' ascissa è di 15 mm.

Una prima applicazione d'una soluzione all'1 % di solfato potassico cagiona una piccola diminuzione nell' altezza delle contrazioni, ma più di tutto un forte rallentamento nel ritmo (24 per m') e l'avvicinarsi del tracciato all' ascissa (di 2 mm.) Facendo agire nuovamente la soluzione potassica sul cuore, si ottiene una notevole irregolarità nell'altezza delle contrazioni; una pulsazione meno valida apparisce ad intervalli sempre più piccoli, fino a che tutte le contrazioni divengono rare e poco elevate (18 pulsazioni per m', altezza 4 mm., distanza dall'ascissa 11 mm.).

La soluzione fisiologica arriva a ripristinare quasi del tutto il tracciato normale.

Ritorno poi a paralizzare il muscolo cardiaco mediante la soluzione potassica e nuovamente riesco a ripristinarne la funzione colla soluzione fisiologica. (*Vedi Tavola IIa.*)

Esperienza IV.

Rana esculenta. — Il ritmo cardiaco normale è di 36 pulsazioni al m', l'altezza delle contrazioni è di 7 mm. il tracciato è assai regolare e la sua distanza dall' ascissa è di 14 mm. Soluzioni di solfato potassico al 1/4 e al 1/2 per % hanno sul muscolo cardiaco una influenza assai scarsa, solo la contrazione diviene un po' più lenta e perde in piccola parte la sua regolarita.

Una soluzione all' 1 % rallenta notevolmente le contrazioni cardiache (18 per m'), in modo regolare ne diminuisce l'altezza (fino a 3 mm.) ed avvicina il tracciato all'ascissa (10 mm. di distanza).

La soluzione fisiologica ripristina quasi del tutto le normali condizioni, salvo che le contrazioni rimangono un po più basse e la distanza del tracciato dall'ascissa continua a diminuire.

La soluzione al 5 % dello stesso sale quasi istantaneamente porta il cuore ad un gravissimo esaurimento, tanto che le contrazioni sono appena accennate, pur essendo di poco rallentate.

La soluzione fisiologica ha però ancora una notevole influenza, dopo la sua applicazione posso ritentare la prova colla soluzione di solfato potassico al 5 %, ottenendo gli stessi risultati.

Esperienza V.

Rana esculenta — Il tracciato normale si presenta coi soliti caratteri. Altezza delle contrazioni 8 mm., numero 36 per m' : distanza dall'ascissa 13 mm. Applicate sul cuore alcune goccie di una soluzione di solfato di atropina, il tracciato poco si altera, solo l'altezza delle contrazioni è un poi meno regolare. Qualche goccia della soluzione di solfato potassico all'1 % da principio diminuisce leggermente il numero delle pulsazioni e ne abbassa un poco l'altezza; poi rende irregolare il tracciato riducendo in breve tempo le contrazioni cardiache al numero di 18 per m', la loco altezza a 3 mm., la distanza dall'ascissa ad 8 mm. Prima che si stabiliscano i fenomeni più marcati dell'esaurimento, si possono osservare dei gruppi costituiti da un numero di contrazioni sempre minore, separati tra loro da una contrazione che va a mano a mano divenendo più piccola; in seguito il cuore spontaneamente accenna a rimettersi : posso osservare allora in modo assai netto due periodi in cui dapprima le pulsazioni vanno aumentando in altezza, per poi di nuovo diminuire e sono separate fra di loro da contrazioni meno valide.

Mediante la soluzione fisiologica velocemente si ottiene un tracciato regolare, in cui peró il ritmo è piuttosto lento (18 pulsazioni al m' dell'altezza di 8 mm.). La distanza dall'ascissa va sempre più diminuendo, tanto che le due linee finirebbero per sovrapporsi. Ritorno ad atropinizzare il cuore, riapplico la soluzione potassica, ottenendo un pronto indebolimento delle contrazioni, che viene di nuovo tolto dalla soluzione fisiologica; tanto che posso ritentare una terza prova coll' atropina e poi col solfato potassico, ottenendo gli stessi risultati.

Esperienza VI.

Bufo vulgaris. — Tracciato normale regolarissimo, dista dall' ascissa 8 mm.; le contrazioni sono in numero di 42 per m' ed hanno in altezza di 5 mm. Con ripetute applicazioni di una soluzione all 1 °/o di nitrato potassico, si vede rallentarsi un pò il ritmo cardiaco, mentre l'altezza delle singole contrazioni va aumentando. Dopo la 4ª applicazione si arriva ad un'altezza di 9 mm., il numero delle contrazioni è di 30 per m', la distanza dall'ascissa è di 2 mm. Dopo la 5ª applicazione il tracciato, prima regolarissimo, incomincia ad avere qualche contrazione meno estesa delle altre, ma poi si riordina da solo. In seguito, continuando a far cadere di tanto in tanto goccie della soluzione potassica sul cuore, si ossserva nettamente il fenomeno della scala discendente prima e poi ascendente in cui le contrazioni normali sono alternate con quelle di differente altezza. Finalmente una nuova applicazione provoca una notevole diminuzione nell'altezza delle contrazioni (5 mm.) e nel loro numero (fino a 20 per m'). La soluzione fisiologica rinforza le condizioni del cuore in modo assai pronto (3 pulsazioni per m' alte mm. 11). La soluzione potassica applicata per un'ultima volta ripete manifestamente il fenomeno della scala di contrazioni di varia intensità, dopo il quale il cuore accenna a riordinarsi da sè.

Esperienza VII.

Rana esculenta. — In condizioni normali il cuore dà un tracciato assai regolare in cui le contrazioni (42 per m') raggiungono un'altezza di 13 mm. e distano 19 mm. dall'ascissa.

Due goccie d'una soluzione di nitrato potassico all'1 °/o riducono il numero delle contrazioni a 36 per m' e fanno irregolare il tracciato, tanto che si può osservare, come nella precedente esperienza, la scala discendente prima, e poi ascendente Altre due goccie ripetono gli stessi fenomeni.

Facendo cadere sul cuore 7 goccie della stessa soluzione, si ha dapprima un'accenno alla scala discendente e poi una grande irregolarità nell'altezza delle singole contrazioni. La soluzione fisiologica riordina la funzione cardiaca (contrazioni al 15 mm., 26 per m').

Applicando per 3 volte qualche goccia d'una soluzione al 5 °/o si ha solo un aumento nell'altezza delle contrazioni, seguito da una marcata irregolarità. Vicino ad ogni contrazione molto elevata (20 mm.) se ne forma una di appena accennata.

La distanza dall'ascissa è di 12 mm. *(Vedi Tavola IIIª.)*

Esperienza VIII.

Rana esculenta. — In questa esperienza applicando ripetutamente una soluzione di nitrato potassico prima all'1 °/o e poi al 5 °/o ottengo un aumento nell'altezza delle contrazioni (da 11 a 14 mm.) un rallentamento nel loro ritmo (da 48 a 24 per m') ed un progressivo avvicinarsi dell tracciato all'ascissa. Mai si possono osservare fenomeni di esaurimento. L'altezza delle contrazioni va sempre regolarmente crescendo.

Esperienza IX.

Rana esculenta. — La soluzione di cloruro potassico all'1 °/o valse solo a rallentare il numero delle pulsazioni cardiache da 50 a 36 per m'.

La soluzione dello stesso sale al 5 °/o ridusse il loro numero fino a 18; ma l'altezza delle singole contrazioni diminuì in tutto solo di 1 mm. mentre il tracciato rimase alla stessa distanza dall'ascissa.

Esperienza X.

Bufo vulgaris. — Il tracciato normale è regolare, consta di 30 contrazioni al m' la cui altezza è di 7 mm., la sua distanza dall'ascissa è di 9 mm.

Applicando sul cuore per tre volte alcune goccie d'una soluzione all'1 °/₀ di cloruro potassico, si ha un acceleramento del ritmo cardiaco (fino a 42), un aumento nell'altezza delle contrazioni (da 7 a 9 mm.), il tracciato si avvicina all'ascissa di 6 mm. Una nuova applicazione della stessa soluzione diminuisce il numero delle contrazioni fino a 36 per m'; lasciandone invariata l'altezza.

Alcune goccie d'una soluzione al 5 °/₀ portano da principio il numero delle contrazioni fino a 30, la loro altezza rimane invariata, la distanza dall'ascissa diventa di un paio di mm. Poi il rallentamento del ritmo aumenta e le pulsazioni vanno facendosi appena accennate.

Esperienza XI.

Bufo vulgaris. — Numero delle pulsazioni 36 per m', altezza 12 mm., distanza dall'ascissa mm. 8. Con alcune goccie d'una soluzione di solfato di atropina il tracciato continua normale, salvo che il ritmo é un po' rallentato (30 per m').

La soluzione al 1 °/₀ di acetato potassico cagiona abbastanza presto un notevole rallentamento nelle pulsazioni cardiache (18 per m'), le contrazioni sono meno elevate (arrivano appena a 4 mm.), la distanza dall'ascissa diminuisce di 3 mm. La soluzione fisiologica applicata ripetutamente non migliora molto le condizioni del cuore.

Esperienza XII.

Bufo vulgaris.—Il tracciato normale, regolarissimo per forma consta, di 36 contrazioni per m' alte 10 mm., distanti dall'ascissa 15 mm. La soluzione di solfato di atropina non lo altera. Alcune goccie di una soluzione all' 1 °/₀ di acetato potassico riducono il numero delle contrazioni a 24 per m', ne aumentano l'altezza di 2 mm.; la distanza dall'-ascissa è ridotta a 13 mm.

Continuando a far agire la soluzione potassica, la funzione cardiaca va mano a mano esaurendosi, tanto che in fine le contrazioni sono appena accennate (18 per m') la distanza dall'ascissa è divenuta di 11 mm.

La soluzione fisiologica, quantunque un po' lentamente, ripristina il funzionamento del cuore in modo quasi normale, le contrazioni raggiunsero l'altezza di 7 mm. ma sono sempre un po'lente (20 per m'). La distanza dall'ascissa continua a diminuire. Ripeto l'applicazione della soluzione potassica riottenendo una paralisi, che la soluzione fisiologica vale in gran parte a distruggere.

Esperienza XIII.

Bufo vulgaris. — Tracciato normale, 36 contrazioni al m', altezza delle contrazioni mm. 12, distanza dall'ascissa mm. 11.

Con tre applicazioni di soluzione all' 1 °/₀ di Acetato potassico esaurisco quasi completamente la funzione cardiaca (le contrazioni appena accennate sono 18 per m', la distanza dall'ascissa è di 9 mm.), senza che vi sia alcun accenno ad irregolarità.

La soluzione di NaCl riordina abbastanza la funzione cardiaca; si possono però prima osservare in modo assai netto le contrazioni a gruppi precedentemente descritte. (Altezza delle contrazioni 7 mm. Numero 30 per m'.)

Esperienza XIV.

Bufo vulgaris. — Contrazioni normali alte mm. 9 in numero di 36 al m', il tracciato dista dall'ascissa mm. 10.

Applicando sul cuore per 4 volte due goccie d'una soluzione di acetato potassico all' 1 % lentamente le contrazioni perdono 6 mm. in altezza, il ritmo diminuisce fino a 28 pulsazioni per m', il tracciato dista dall'ascissa 7 mm. Non si osserva alcuna irregolarità.

Colla soluzione fisiologica il cuore un po' alla volta va riacquistando la sua forza, e si hanno in questo caso assai distinti gruppi di contrazioni in cui dopo una pulsazione alta circa 3 mm., se ne produce una sempre più elevata, sino a che arrivati ad un massimo il fenomeno si ripete in senso inverso.

Regolarizzata la funzione cardiaca, applico nuovamente la soluzione potassica che ritorna ad esaurirla.

La soluzione fisiologica vale di nuovo a rialzare le forze del cuore, dando luogo al fenomeno della scala, prima discendente e poi ascendente di cui più volte feci parola.

Esperienza XV.

Rana esculenta. — Il tracciato normale apparisce assai regolare.

Applicando sopra il cuore per 2 m' un batuffolo di cotone imbevuto con una soluzione all' 1 % di acetato potassico, ottengo un esaurimento quasi completo della funzione cardiaca, che la soluzione fisiologica con molta lentezza arriva a togliere. Dapprima si osservano di tratto in tratto delle contrazioni molto elevate, la cui altezza va sempre più aumentando, esse da principio sono rare, poi vanno facendosi sempre più frequenti e riunite in gruppi, che sono separati fra di loro da periodi più o meno lunghi, in cui i battiti cardiaci sono quasi del tutto arrestati. Infine si ottiene un tracciato regolare nel quale le singole contrazioni sono molto più elevate e più rare del normale.

Alcune goccie della soluzione potassica valgono a diminuirne di molto l'altezza e la frequenza. (*Vedi Tavola IV*a.)

Come risulta delle esperienze surriferite studiai l'azione sul muscolo cardiaco del KBr, K_2CO_3, K_2SO_4, KNO_3, KCl, $C_2H_3O.OK$, in soluzioni all' 1 e al 5 %. In un solo caso per il K_2SO_4 (Esperienza IV) provai soluzioni più diluite (1/4, 1/2 per cento), ma lo scarsissimo effetto ottenuto mi fece desistere dal tentativo; e d'altra parte i risultati avuti colle soluzioni all' 1 %, mi convinsero che una diluzione maggiore era inutile.

Coll'applicazione di una piccola quantità di un sale potassico si *ha un aumento nell'altezza ed una diminuzione nel numero delle contrazioni cardiache :* a questo risultato pervenni specialmente col bromuro, nitrato, cloruro e acetato potassico (Esperienza I, VI, VIII, IX, X, XII).

In seguito continuando a far cadere sul cuore alcune goccie delle stesse soluzioni all' 1 %, diminuisce anche l'altezza delle contrazioni e si arriva in un tempo più o meno lungo ad un forte indebolimento della funzione cardiaca. In alcuni casi però, per influenza del nitrato e del cloruro potassico all' 1 %, ottenni solo una certa irregolarità nell'altezza delle contrazioni.

Gli altri sali potassici (carbonato, solfato ed anche spesso l'acetato all' 1 %), già alle prime applicazioni danno una diminuzione tanto del numero, quanto dell'altezza delle contrazioni, conducendo all'esaurimento della funzione cardiaca (Esperienza II, III, IV, V, XI, XIII, XIV, XV).

Soluzioni al 5 % agiscono in modo energico sulla contrazione cardiaca riducendola assai velocemente irregolare ed appena accennata (fa solo eccezione il nitrato potassico, che nella VIII esperienza anche al 5 % aumentò l'altezza delle contrazioni).

Con notevole costanza si può ottenere in ogni esperienza che il tracciato cardiaco vada progressivamente avvicinandosi all'ascissa. Da ciò risulta che i sali potassici provocano sempre un rilasciamento del miocardio, che finisce coll'arresto diastolico del cuore.

La soluzione di solfato d'atropina non impedì nè mitigò il manifestarsi dei sintomi cagionati dai varii sali di potassio (Esperienza V, XI, XII).

La soluzione fisiologica di NaCl, ebbe sempre per effetto il ripristinarsi quasi completo della funzione cardiaca alterata.

Come apparisce dalla dettagliata descrizione delle singole esperienze, molto spesso potei constatare che per ripetute applicazioni dei sali potassici si stabiliscono nella funzione cardiaca delle irregolarità sia nell'altezza che nel numero delle contrazioni.

Assai di frequente, quando i sintomi di esaurimento cominciano a farsi gravi, apparisce di tratto in tratto una contrazione meno valida, la cui altezza va progressivamente diminuendo, mentre nel contempo le pulsazioni normali formano gruppi costituiti da un numero di contrazioni sempre minore (Tavola II). Arrivati a questo punto, riapplicando sulcuore un sale potassico, ben presto i sintomi di esaurimento riducono le contrazioni lentissime ed appena accennate. Se invece si abbandona il cuore a se stesso, il fenomeno si ripete in senso inverso e la funzione cardiaca ritorna a poco a poco a farsi normale; la soluzione fisiologica accorcia il tempo necessario perchè il cuore si ristabilisca, ma i gruppi il più spesso si manifestano in modo analogo.

Alcune volte un fenomeno simile a quello testè descritto, si può osservare mentre le pulsazioni cardiache sono ritornate presso che normali, sembrerebbe quasi una passeggiera ricaduta verso lo stato di esaurimento. In altri casi si ha una specie di scala prima discendente, poi ascendente in cui a ciascuna contrazione degradante, ne sussegue una di altezza normale, e si può osservare sia per azione di un sale potassico, sia quando la soluzione fisiologica, ripristina le normali condizioni. (*Tavola III*ª.) Non sempre però si manifestano irregolarità di questo genere; in vari casi

osservai la funzione cardiaca indebolirsi più o meno lentamente senza scosse ed in modo analogo rimettersi per la soluzione di NaCl, formando così una scala discendente prima e poi ascendente assai regolare.

Ho già detto nella bibliografia che le mie ricerche sono confermate da quanto osservò il BOTTAZZI: nella XV esperienza, anzi con una applicazione prolungata di acetato potassico all'1 % ottenni risultati assai analoghi a quelli, da questo autore descritti, ed in special modo furono evidentissimi i gruppi di contrazioni separati da una lunga pausa, in seguito al lavaggio con soluzione fisiologica. (*Tavola IV*ª.)

Quella forma speciale di scala e di raggruppamento delle contrazioni che in molti casi io riscontrai, credo sia analoga ai fenomeni, osservati dal BOTTAZZI; sarebbero cioè fatti di esaurimento attenuati, che starebbero in relazione colla minor quantità di potassio che venne in contatto del muscolo cardiaco.

Concludendo adunque: il K applicato direttamente sul cuore a piccole dosi, come fu già notato da varii autori, ha un'azione analoga alla digitale; fra i suoi sali è il nitrato quello che possiede più spiccata la proprietà di allungare il periodo diastolico e di rinforzare il sistolico; vengono poi in ordine decrescente il cloruro e l'acetato.

A dosi maggiori il K esercita un'influenza nettamente paralizzante, che conduce all'arresto del cuore in diastole.

Esso agisce esclusivamente sul muscolo cardiaco perchè l'atropina non riesce nè ad impedire nè ad attenuare la sua azione.

La soluzione fisiologica di NaCl accorcia il tempo necessario perchè le contrazioni alterate dal K possano ritornare normali.

Azione delle soluzioni dei sali di potassio sui muscoli vasali.

L'osservazione fatta dall'ALBERTONI (1) e dal LEUITZKY (2) che l'uso prolungato del KBr genera un restringimento dei vasi cerebrali e della retina, costituisce un primo fatto sperimentale sull'influenza esercitata dal potassio direttamente applicato sui vasi. Più tardi il CURCI (3) dimostrò che il K ha un'azione sulla fibra muscolare cardiaca e vasale perchè in seguito ad iniezioni endovenose dei suoi sali, si provoca un aumento

---

(1) ALBERTONI: *Azione di alcune sostanze medicamentose sulla eccitabilità del cervello e contributo alla terapia dell'Epilessia*. Sperimentale. Sett. 1881, pag. 225.

(2) LEUITZKY: *Ueber die Wirkung des Bromkalium auf das Nervensystem*. Virchow's Arch. Bd. 45, 1868.

(3) CURCI: Loco citato.

della pressione sanguigna, anche se il midollo allungato e quindi il centro vasomotorio periferico è paralizzato per mezzo del curaro.

Un aumento della pressione sanguigna ottenne pure il MAYOR (1) con soluzioni isotoniche di KCl e KBr.

ROSENBERG (2), come abbiamo visto, arrivò a risultati analoghi con iniezioni endoarteriose di sali potassici; da principio constatò un aumento, poi un'enorme caduta della pressione sanguigna. Questi fenomeni si ripeterono anche dopo la distruzione del midollo allungato, ma l'A è propenso a metterli in relazione con una speciale azione del potassio sul nervo vago.

Dal complesso di questi lavori apparisce che ancora è incerto se i sali potassici abbiano un'azione sulla muscolatura dei vasi sanguigni e quale essa sia; per ciò ho creduto opportuno intraprendere delle ricerche sperimentali, servendomi del metodo di circolazione artificiale che il Prof. A. STEFANI da varii anni adopera e che fu adottato anche in questo gabinetto (3).

Le circolazioni vennero fatte attraverso gli arti posteriori dei gatti e

---

(1) MAYOR : *Modifications de la pression sanguine sous l'influence d'injections d'un sel indifférent et de solutions isotoniques de sels de potassium.* Journal de Physiol. et de Path. génér. 1902, nº 3, tome IV, pag. 425.

(2) ROSENBERG : Loco citato.

(3) L'apparecchio usato da prima era assai complesso (*a*) in seguito fu ridotto a due bottiglie di Mariotte che mediante una puleggia si possono mettere all'altezza desiderata, le quali sono poste in comunicazione con un tubo ad Y. Dal punto in cui le due branche minori di esso si riuniscono, parte un altro tubo che viene messo in comunicazione con un manometro ad Hg. La branca maggiore dell'Y mediante un tubo di gomma va unita all'arteria. Il liquido che esce dalla vena corrispondente, viene raccolto in un cilindro graduato.

Con questo apparecchio si possono alternare i passaggi della soluzione fisiologica, o del sangue normale, con quelli del liquido contenente la sostanza di cui si vuol conoscere l'azione.

L'animale (a preferenza cani, od anche gatti) viene ucciso per dissanguamento, e non si comincia l'esperienza che almeno mezz'ora dopo la sua morte, per poter escludere l'azione del sistema nervoso.

Dettagli più minuti di tecnica si possono trovare nelle publicazioni di A. LUI e di A. STEFANI (*b*).

(*a*) CAVAZZANI e REBUSTELLO : *De l'action de l'urée sur les parois vasculaires dans les différents territoires vasculaires.* Arch. ital. de biologie. T. XV, fasc. II.

(*b*) A. LUI : *Dell'azione della temperatura sui vasi sanguigni.* Rivista veneta di scienze mediche 1894, nº 1.

A. STEFANI : *L'azione locale vasodilatatrice dell'urea cresce col crescere della pressione.* Atti del R. Istituto veneto, Tomo V, Se. VII, p. 687. *Azione sui vasi muscolo-cutanei del sangue dispnoico e del sangue carboossidato.* Atti del R. Istituto veneto. Tomo LX, 1900, parte II.

dei cani ed attraverso i reni dei cani. Alternavo il passaggio della soluzione fisiologica di NaCl, con quello di soluzioni equimolecolari dei sali potassici, secondo la qui unita tabella.

SALE	PESO MOLECOLARE	QUANTITÀ PER $^o/_{oo}$
NaCl	58,5	7,50
KCl	74.57	9,56
KNO_3	101,14	12,96
$C_2H_3O.OK$	98	12,56
K_2CO_3	138	17,69

Solo per il KCl cercai di studiare l'azione di soluzioni contenenti minor quantità di K, ed a questo scopo feci varie miscele della soluzione di NaCl al 7,5 $^o/_{oo}$ colla soluzione di KCl al 9,56 $^o/_{oo}$.

Evitai di usare in modo analogo gli altri sali, perchè i fenomeni di doppia decomposizione ne avrebbero senza dubbio reso meno attendibili i risultati.

Esperienza XVI.

Gatto ucciso per dissanguamento alle ore 10.10. Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione in mm. di Hg 94. Temperatura ambiente 20°C. In 30' escono dalla vena.

Soluzione NaCl 0,75 $^o/_o$	Soluzione K_2CO_3, 1,769 $^o/_o$
Ore 10.57	
c.c. 8-8-8-8-8,5	Ore 11.3
	c.c. 6-5-4-4-3
Ore 11.15	
c.c. 7-8-8,5-9-9-10	Ore 11.25
	c.c. 7-5-4-3-3
Ore 11.39	
c.c. 7-8-8-9-10	Ore 11.44
	c.c. 4-3-3-3-3

Il passaggio della soluzione equimolecolare di carbonato potassio è seguito da un restringimento dei vasi corrispondente el rapporto 10 : 3.

Esperienza XVII.

Cane ucciso per dissanguamento alle ore 16.45. Circolazione artificiale attraverso il rene sinistro. Pressione in mm. di Hg 95. Temperatura ambiente 21°C. In 30'' escono dalla vena.

Soluzione di NaCl 0,75 %	Soluzione $C_2H_3O.OK$, 1,256 %
Ore 17.23	
c.c. 4-4-4-4-4	Ore 17.30
	c.c. 2-2-1,5-1,5-1,5
Ore 17.44	
c.c. 2-2-2-2-2	Ore 17,55
	goccie, 9-9-9-9-8-8

Esperienza XVIII.

Stesso animale.

Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione in mm. di Hg 80. In 30″ escono dalla vena.

Soluzione NaCl 0,75 %	Soluzione $C_2H_3O.OK$, 1,256 %
Ore 18.1	
c.c. 38-39-38-38-38	Ore 18.4
	c.c. 16-9-5-4-3,5
Ore 18.5	
c.c. 9-10-13-16-19-22-24	Ore 18.23
	c.c. 18-15-11-9-7
Ore 18.27	
c.c. 13-14-18-21-24	Ore 18.34
	c.c. 16-11-9-8-9-7

Da queste due esperienze risulta che nel rene la soluzione equimolecolare di acetato potassico produce un restringimento dei vasi come il rapporto 10 : 3.75, nei vasi periferici come 10 : 0.89.

Esperienza XIX.

Gatto ucciso per dissanguamento alle ore 8.50. Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione in mm. di Hg 84. Temperatura ambiente 21°C. In 30″ escono dalla vena.

Soluzione NaCl 0,75 %	Soluzione KNO_3, 1,296 %
Ore 9.18	
c.c. 8,5-8,5-8,5-8,5-9	Ore 9.23
	goccie 4-3-4
Ore 9.40	
c.c. 7,5-8-8-8-8,5	Ore 9.50
	goccie 3-2-2
Ore 9.57	
c.e. 6,5-7-7-7-7	Ore 10.4
	goccie 3-3-2
Ore 10.22	
c.c. 5,5-5-4,5-4,5	Ore 10.34
	goccie 5-5-6-6-6-7
Ore 10,55	
c.e. 5,5-5,5-5,5-5,5-5,5	Ore 11.4
	goccie 7-7-8-12-12

Il passaggio della soluzione isotonica di nitrato potassico cagiana un restringimento dei vasi corrispondente al rapporto 10 : 0.36.

Esperienza XX.

Gatto ucciso per dissanguamento alle ore 16.25. Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione in mm. di Hg 100. Temperatura ambiente 22°C. In 30″ escono dalla vena.

Soluzione di NaCl 0,75 %	Soluzione KCl, 0,956 %
Ore 17.10	
c.c. 10-10-10-10-10	Ore 17.15
	goccie 15-15-12-10-9
Ore 17.30	
c.c. 7-8-8-8,5-9-9	Ore 17.40
	goccie 30-22-10-10

Esperienza XXI.

Stesso animale, stesso arto.

Soluzione NaCl 0,75 %	Soluzione fisiologica, più soluzione equimolecolare KCl in parti eguali
Ore 17.53	
c.c. 10-10,5-11-12-12	Ore 18
	c. c. 7,5-6,5-4,5-4,5
Ore 18.15	
c.c. 11-11-11-11,5-11,5	Ore 18.23
	c.c. 5,5-5-5-4-4
Ore 18.34	
c.c. 6-6-6,5-6,5-7	

Il passaggio della soluzione isotonica di cloruro potassico è segnato da un restringimento dei vasi corrispondente al rapporto 10 : 0,70.

La soluzione fisiologica addizionata a parti eguali di soluzione equimolecolare di KCl produce un restringimento dei vasi eguale al rapporto 10 : 3,75.

Esperienza XXII.

Cane ucciso per dissanguamento alle ore 9.59. Circolazione artificiale attraverso il rene sinistro. Pressione in mm. Hg. 100. Temperatura ambiente 23°C. In 30″ escono dalla vena.

Soluzione NaCl 0,75 %	Soluzione fisiologica contenente il 15 % di soluzione equimolecolare di KCl
Ore 10.45 c.c. 12-12,5-13-13-13	Ore 10.54 c.c. 10-9-8-7,5-7,5
Ore 11.14 c.c. 8,5-8,5-8,7-8,7-9	Ore 11.22 c.c. 7-7-7-7-7
Ore 11.28 c.c 8,5-8,5-8,5-8,5-8	Ore 11.34 c.c. 6,5-6,5-6,5-6-6

Il passagio della soluzione potassica produce un restringimento dei vasi corrispondente al rapporto 10 : 5,76.

Esperienza XXIII.

Gatto ucciso per dissanguamento alle ore 9.40.

Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione in mm. di Hg. 96. Temperatura ambiente 24°C, In 30″ escono dalla vena.

Soluzione fisiologica NaCl	Soluzione fisiologica contenente il 7 % di soluzione equimolecolare di KCl
Ore 10.40 c.c. 9-9-9-9-9	Ore 10.45 c.c. 7.5-7-7-7-7
Ore 11.9 c.c. 7,5-7,5-7,5-8-7,5	Ore 11.16 c.c. 6,5-6-6,5-6,5-6,5
Ore 11,28 c.c. 7,5-7,5-8-7,5	Ore 11.35 c.c. 7-7-7-7

Esperienza XXIV.

Stesso animale, stesso arto.

Soluzione fisiologica NaCl	Soluzione fisiologica contenente il 30 % di soluzione equimolecolare di KCl
Ore 11.44 c.c. 8-8-8-8-8	Ore 11.49 c.c. 7-7-7-7-7
Ore 11.53 c.c. 8-8,5-8,5-8-8	Ore 11.59 c.c. 6,5-7-7-6,5-7

Nella prima di queste due esperienze al passaggio della soluzione potassica si ha un restringimento dei vasi corrispondente a 10 : 7,77; nella seconda come il rapporto 10 : 7,64.

Esperienza XXV.

Cane ucciso per dissanguamento alle ore 15.50.

Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione in mm. di Hg. 80. Temperatura ambiente 24°C. In 30″ escono dalla vena.

Soluzione fisiologica NaCl	Soluzione fisiologica contenente il 15 % di soluzione equimolecolare di KCl
Ore 16.25	
c.c. 5-5-5-5-5	Ore 16.39
	c.c. 4,5-4-4-4-3
Ore 16.58	
c.c. 10-10-10-10-10	Ore 17.10
	c.c. 8-8-8-7,5-7-7
Ore 17.19	
c.c. 8-8,5-9-9-9	Ore 17.38
	c.c. 8,5-8-7-7-6,5

La vaso-costrizione prodotta dalla soluzione potassica corrisponde al rapporto 10 : 6.

Bastano poche parole per riassumere i risultati ottenuti in questa seconda serie di esperienze.

In ogni caso, qualunque sia stato il sale di potassio adoperato, si ottenne uno spiccato restringimento vasale.

In 5 esperienze provai le soluzioni di K_2CO_3, $C_2H_3O.OK$, KNO_3, KCl isotoniche alla soluzione fisiologica di NaCl, sui vasi renali e degli arti; il restringimento ottenuto oscillò da 10 : 3.75 a 10 : 0,36. Devo però notare che se avessi protratto più a lungo il passaggio della soluzione potassica, sarei ogni volta arrivato ad una costrizione vasale così forte da permettere la fuoruscita dalla vena di sole poche goccie per minuto, come avvenne nell'esperienza XIX; se non lo feci fu unicamente per non ostacolare di troppo il ristabilirsi delle normali condizioni. Nelle altre 5 esperienze provai gli effetti della soluzione equimolecolare di KCl aggiunta alla soluzione di NaCl nelle proporzioni del 50 %, 30 %, 15 %, 7 %. Anche in questo caso ebbi una costrizione sia dei vasi renali, che di quelli degli arti, variante tra il rapporto 10 : 7.77 e 10 : 3.75.

La soluzione di NaCl valse sempre a distruggere gli effetti della soluzione potassica, anzi in 3 esperienze, (XIV, XVI, XXV) ottenni una vera dilatazione rispetto alla ampiezza primitiva dei vasi.

Il restringimento vasale osservato mi sembra sia da attribuirsi esclusivamente ad una speciale azione esercitata dal Potassio sulle fibro-cellule muscolari dei vasi isolati. Infatti, come A. STEFANI e VASOIN(1) affermarono

(1) A. STEFANI e B. VASOIN : *Azione locale della stricnina sui vasi sanguigni*. Atti del R. Istituto veneto, 1901-02, tomo LXI, parte II.

a proposito della stricnina, l'origine nervosa del tono dei vasi isolati degli animali a sangue caldo, si deve escludere perchè i centri nervosi non sopravvivono che qualche minuto alla morte dell'animale, mentre nel nostro caso la vasocostrizione si ottenne anche due ore e mezzo dopo la morte del gatto su cui si esperimentò.

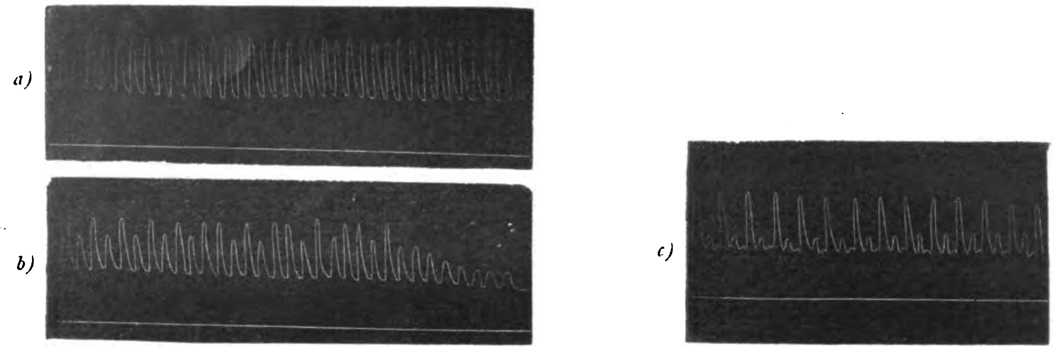
Gli stessi A. A. fanno osservare che il fenomeno non può riferirsi alla sopravvivenza dei gangli periferici vasali, perchè, mentre non abbiamo fatti diretti che la dimostrino, la ineccitabilità constatata in altri territorii nervosi la farebbero escludere a priori.

Si tratta adunque solo d'un'azione eccitante esercitata localmente dal K sulla musculatura dei vasi muscolocutanei e viscerali.

Da ciò non si può arguire in modo sicuro quale influenza il K abbia nell'animale vivente, poichè, se i lavori di varii autori dimostrano che iniezioni di sali potassici cagionano un aumento della pressione sanguigna, è anche noto che molteplici fattori possono agire sulle sue variazioni e che, ad esempio, alcuni farmaci, influenzano il centro vasomotorio in modo opposto dei muscoli vasali(1). Io credo però che quanto potei dimostrare nelle mie esperienze (vasocostrizone e aumento della funzione cardiaca per azione di piccole dosi di K) non sia privo d'importanza a questo riguardo. Dalle ricerche di ROSENBERG risulta che nel cane, quando il sale potassico iniettato raggiunga una dose elevata, la pressione sanguigna diminuisce ed il cuore manifesta sintomi di paralisi; questo fatto starebbe in relazione coll'arresto in diastole da me notato per influenza di dosi forti di K applicate localmente sul cuore dei batraci.

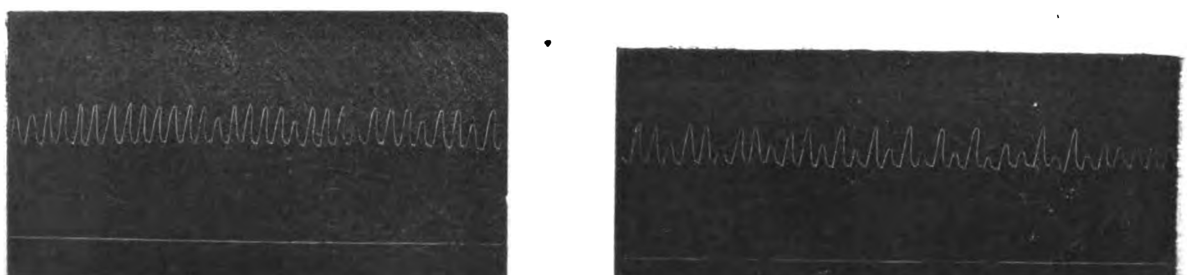
(1) A. CAVAZZANI, (*Dell'azione dell'urea sulle pareti dei vasi, e sui centri vasomotori.* Archiv. per le scienze mediche. Vol. XV, 1891, nº 21) vide che l'urea fatta circolare nell'animale morto dilata in modo diverso i vasi dei vari organi, la massima dilatazione avviene nei vasi renali. Iniettando l'urea nel sangue di un animale profondamente curarizzato, nello stesso tempo che aumenta la pressione generale, i vasi sottoposti alla circolazione artificiale si restringono. L'intensità di questo restringimento è indipendente dalla dose dell'urea, la sua durata è variabile, ma sempre maggiore della durata dell'aumento di pressione sanguigna, e sta in rapporto colla quantità dell'urea iniettata nel circolo.

TAVOLA I^a^.



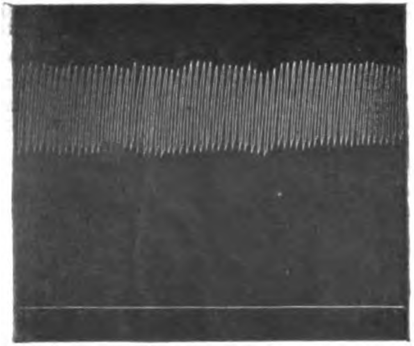
Esperienza II. — *a)* tracciato normale; *b)* soluzione carbonato potassico 1 % (il cuore dopo una prima applicazione incomincia a rimettersi, una nuova applicazione lo conduce velocemente alla paralisi; *c)* soluzione fisiologica.

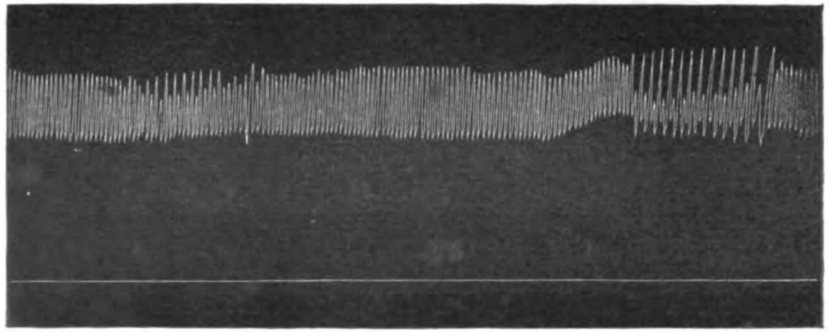
TAVOLA II^a^.



Esperienza III. — Per influenza della soluzione di solfato potassico all'1 % si formano dei gruppi costituiti da un numero di pulsazioni sempre minore, divisi da una contrazione poco elevata.

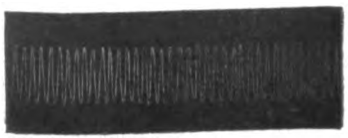
TAVOLA III^a.

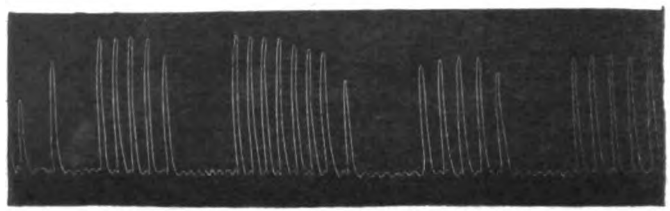
a) 

b) 

ESPERIENZA VII. — *a)* tracciato normale: *b)* in — soluzione nitrato potassico 1 %; in + soluzione fisiologica.

TAVOLA IV^a.

a) 

b) 

ESPERIENZA XV. — *a)* tracciato normale; *b)* Paralizzato il cuore con soluzione di acetato potassico 1 %, si applica la soluzione fisiologica si ottengono contrazioni molto elevate, dapprima irregolarmente separate da intervalli di riposo, poi riunite a gruppi.

Aus dem Institute für Pharmakologie und physiol. Chemie zu Rostock.
Dir. Prof. Kobert.

Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha.

II. Teil. Ueber die Ipecacuanhasäure.

von

Dr. med. TOKUYE KIMURA
aus Japan.

I. Einleitung.

Einem gewissenhaften Kliniker muss es immer peinlich sein, ohne rationelle Grundsätze eine Arznei gegen eine Krankheit zu verordnen. Trotz der Fortschritte der medicinischen Kenntnisse, mussten wir leider bis jetzt die Ipecacuanha gegen Dysenterie und Diarrhöe, ohne die Zusammensetzung und Wirkungsweise des Mittels genauer zu kennen, anwenden. Das nachstehende soll mit zur Klärung der Ipecacuanhafrage dienen. Es dürfte zunächst nicht uninteressant sein, etwas über die Geschichte der Ipecacuanha und besonders über ihre Einführung in die Therapie zu erfahren.

Der Name(1) « Ipecacuanha » stammt nach Schleiden aus dem portugiesischen i (klein), pe (Am Wege), Caa (Pflanze, Kraut), Goene (brecherregend); er bedeutet also : eine kleine am Wege wachsende brecherregende Pflanze. Nach Hilaire ist die Benennung von den indischen Worten Ipe (Rinde), coa (Pflanze) cua (wohlriechend), und nha (strahlig) abzuleiten. Sie ist eine Pflanze, welche in den schattigen,

(1) Köhler : Medizinal Pflanze. Bd. I, 1887, p. 606—609; Reich : *Die Ipecacuanha.* Preisschrift, Jena, 1863, p. 13; Alfred Stille & John M. Maish : National Dispensatory, 1879.

feuchten Wäldern und Thälern Südamerikas zwischen 8° und 20° Breite (MARTIUS), bis zu 22° (BERG) und auf den Bergen von San Lucar in Neu-Granada (HUMBOLDT und BONPLAND) einheimisch ist.

Nach FRANCIS RANSOM (1) wurde die Ipecacuanha erst im Jahre 1866 nach Westindien verpflanzt.

Ihre erste Beschreibung stammt aus dem Ende des 16. Jahrhunderts und ist von dem Mönch MICHAEL TRESTRUM oder TRISTRAM geschrieben.

Er spricht von ihr als Igpecaya oder Pigaya und die Sammler dieser Wurzel nennt er Poaya.

Von WILH. PISO und GEORG MARCGRAVE (2) haben wir noch genauere Angaben. Die erste wissenschaftliche Beschreibung stammt von GOMEZ. Mit dem zunehmenden ärztlichen Gebrauche wurde unsere Droge und die Unterscheidungsmerkmale von andern ähnlichen Drogen von vielen Autoren, besonders von A. TSCHIRCH und FRANZ LÜDTKE (3), genau geschildert. Im Jahre 1672 hat der Arzt LE GRES diese Droge zuerst in die Hände eines Apothekers in Paris gegeben. Im Jahre 1680 wurde sie aufs neue von dem Kaufmann GARNIER oder GRENIER nach Paris gebracht, blieb aber von den Klinikern vollständig unbeachtet. Erst im Jahre 1686 wurde sie von dem aus Holland stammenden Schüler AFFORTY's, dem Studenten JEAN HELVETIUS als wertvolles Mittel gegen Dysenterie erkannt.

Seitdem hörten wir wohl vom Kliniker zahlreiche Berichte über die günstigen Erfolge dieses Mittels gegen Dysenterie, es fehlte aber bis jetzt jede wissenschaftliche Begründung. Ueber die Alkaloide in dieser Droge liegen jetzt in der Litteratur so reichliche Arbeiten vor, dass es nicht möglich ist auch nur die Namen aller Autoren aufzuzählen.

Bis jetzt wurden *drei Alkaloide* in der Ipecacuanha gefunden, diese sind : *Emetin, Cephaëlin* und *Psychotrin*. Nach der pharmakologischen Untersuchung besteht kein Zweifel, dass die expectorierende Wirkung der Ipecacuanha auf den Alkaloiden beruht, und dass diese Alkaloide gegen Darmleiden geradezu schädlich wirken. Wenn alle positiven Resultate der Anwendung der Ipecacuanha gegen Dysenterie und sonstige Darmleiden nicht eine Täuschung sind, *muss man annehmen, dass die Ipecacuanha ausser ihren Alkaloiden noch eine andere aktive Substanz enthält*. Diese muss in grossen

(1) Pharm. Record, 1887, p. 373.

(2) GUILELMI PISONIS : *de medicina Brasiliensi* et GEORGII MARCGRAVI DE LIEBSTADT : *historiae verum nationalium Brasiliae*, libros octo, edidit Joan de Laet. Antverpiae, 1648 et 1658.

(3) A. TSCHIRCH und FRANZ LÜDTKE : *Ueber Ipecacuanha*. Arch. d. Pharm., XXVI. Bd., 10. Heft.

Dosen verabfolgt werden um zu wirken. Dadurch kommt der Arzt natürlich in Verlegenheit. Wenn man nämlich eine grosse Dosis von Ipecacuanha per os verabreicht, entsteht bei dem Kranken infolge der grossen darin enthaltenen Alkaloiddosen Erbrechen; man kann also den Zweck ruhrwidrig zu wirken bei dieser Art der Verordnung gar nicht erzielen. Man muss vielmehr die Alkaloide irgendwie beseitigen. Dies ist der Fall bei dem von den Alkaloiden ganz befreiten Pulvis Radicis Ipecacuanhae deemetinisatae von Merck, welches als Hauptbestandteile nur noch Stärke und Ipecacuanhasäure enthält. Auf Grund der Thatsache, dass dieses neue Präparat viel wirksamer ist als die alkaloidhaltige Ipecacuanha, scheint der Schluss berechtigt oder wenigstens wahrscheinlich zu sein, dass die Ipecacuanhasäure gegen Dysenterie und Diarrhöe der wirksame Bestandteil ist. Freilich müssen wir eine ziemlich grosse Dosis als Pulver oder als Dekokt 10 : 200 anwenden, was leider immerhin noch sehr viel kostet, da die ausgezogene Ipecacuanha nicht etwa wesentlich billiger, sondern teurer ist als die nicht ausgezogene.

Ueber diese Säure giebt es leider ausser einigen chemischen Arbeiten fast keine Litteratur. Es ist daher die Frage, ob diese kostbare Säure in die Therapie der Dysenterie und Diarrhöe eventuell in noch reinerer Form als die Radix deemetinisata sie bietet, eingeführt zu werden verdient, eine noch offene.

Ebenso wissen wir über die Wirkung der Ipecacuanhasäure auf Tiere zur Zeit, abgesehen von den Versuchen Wild's, noch garnichts.

Um diese Fragen zu lösen ist es sehr zweckmässig, als Ausgangsmaterial der Untersuchung Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae zu nehmen. Daher bin ich ebenfalls von diesem ausgegangen.

II. Chemisches.

1. Darstellungsmethoden.

Ueber die Darstellung dieser Säure findet man in der Litteratur nur eine Angabe, welche von Willigk (1) angegeben worden ist. Danach wird die gepulverte Wurzel mit Alkohol von 0,840 ausgekocht, die filtrirte Flüssigkeit mit dreibasisch essigsaurem Bleioxyd ausgefällt, der Niederschlag mit Alkohol von 0,830 ausgewaschen und in verdünnter Essigsäure gelöst. Das phosphorsaure Bleioxyd bleibt bei diesem Verfahren ungelöst zurück. Die Essigsäurelösung wurde wiederum mit dreibasisch essigsaurem Bleioxyd versetzt und der Niederschlag nach dem Auswaschen mit Alkohol

(1) Willigk : *Ueber Ipecacuanhasäure.* Journ. f. pract. Chemie, 1850, p. 424.

von 95 % mit Aether angerührt, durch Schwefelwasserstoff zersetzt und vom Schwefelblei abfiltrirt. Die abfiltrirte Flüssigkeit wurde im Wasserbade in einem Strome von trockner Kohlensäure eingedampft, bis der Aether verflüchtigt war. Der Rückstand wurde mit Wasser vermischt, filtrirt, um ausgeschiedenes Fett zu entfernen, und hierauf mit Thierkohle digerirt; die von der Kohle abfiltrirte Flüssigkeit von röthlichbrauner Farbe wurde im Wasserbade in einem Strome von trockner Kohlensäure zur Trockne eingedampft.

Ich habe verschiedene Methoden versucht, um diese Säure darzustellen und bespreche diese Methoden einzeln.

I. Das von E. MERCK bezogene Pulver der Radix Ipecacuanhae deemetinisatae, welches garantirt alkaloidfrei ist, wurde im SOXHLET'schen Apparate mit starkem Alkohol ausgekocht, und die so gewonnene alkoholische Lösung probeweise erst mit Bleiacetat versetzt und filtrirt. Der Niederschlag wurde mit etwas Alkohol nachgewaschen, der Filterrückstand mit wenig Wasser verrührt, dann mit Schwefelwasserstoff entbleit und filtrirt. Dieses Filtrat wurde im Wasserbade bis zur Trockne verdunstet. Der Rückstand zeigt alle Reaktionen auf Ipecacuanhasäure. Das Filtrat des Bleiacetatniederschlags wurde mit Bleiessig ausgefällt. Der Niederschlag wurde auf dieselbe Weise wie der Bleiacetatniederschlag behandelt. Der nach der Zerlegung gewonnene Verdunstungsrückstand war viel geringer als der, welcher aus dem Bleiacetatniederschlag gewonnen worden war. In Bezug auf Reaktionen war der erstere identisch mit dem letzteren.

REICH(1) wandte dasselbe Verfahren an und beschreibt es mit folgenden Worten :

> Zur Darstellung der Ipecacuanhasäure und des Emetins wurde die grobgepulverte Wurzel mehrere Male mit Alkohol bei Digestionswärme ausgezogen und die filtrirten Auszüge mit Bleizucker und Bleiessig fractionirt gefällt.
>
> Diese Niederschläge wurden unter Wasser mittelst Schwefelwasserstoffgas zersetzt, das Schwefelblei abfiltrirt und die Filtrate vorsichtig verdunstet. Die hinterbliebene, röthliche, amorphe, sehr hygroskopische, saure Masse, aus dem Bleizuckerniederschlag erhalten, schmeckte mehr bitter als sauer, die aus dem Bleiessigniederschlage gewonnene besass stark sauern Geschmack. Sonst reagierten beide Säuren ähnlich : Eisenoxydsalze wurden grün, Bleisalze weiss (die aus dem Bleizuckerniederschlage wurde durch Bleizucker, die aus dem Bleiessigniederschlage nur durch Bleiessig) gefällt.

Nach meiner Untersuchung, hat die Bleiverbindung der Ipecacuanhasäure Eigenschaften, welche REICH gar nicht bemerkt hat. Diese Säure

(1) REICH : *Die Ipecacuanha*. Preisschrift. Jena, 1863, p 33.

wird in alkoholischer Lösung sowohl von Bleizucker als von Bleiessig gefällt, und die beiden Niederschläge werden im Ueberschuss der Fällungsmittel wieder gelöst.

Die Hervorrufung einer Fällung in wässeriger Ipecacuanhasäurelösung geschieht durch Bleizucker nur, falls das die Ipecacuanhasäure enthaltende Dekokt nicht sauer reagiert und concentriert ist. Der so gewonnene Niederschlag löst sich im Ueberschuss der Bleizuckerlösung. Bleiessig fällt die Ipecacuanhasäure in wässeriger Lösung, auch wenn sie verdünnt ist; ein Ueberschuss des Fällungsmittels löst den Niederschlag aber nicht wieder auf.

Beide Niederschläge, d. h. der durch Bleizucker und der durch Bleiessig bewirkte, bleiben beim Erwärmen ungelöst.

Diese Eigenschaften der Bleiverbindung der Ipecacuanhasäure sind für die Darstellung der Ipecacuanhasäure sehr wichtig. Wenn man also aus dem alkoholischen Auszuge mit Bleiessig die Ipecacuanhasäure ausfällen will, muss man mit grosser Vorsicht das Fällungsmittel zusetzen, weil sonst der entstandene Niederschlag sich wieder löst.

Die aus beiden Bleisalzen gewonnenen Substanzen sind in Geschmack, in Reaktionen, im Verhalten zu verschiedenen Reagenzien ganz gleich, während Reich sie als etwas verschieden betrachtete.

II. Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae wurde zuerst mit Aether extrahirt. Das damit gewonnene Extrakt wurde im Wasserbade zur Trockne verdunstet, in Wasser gelöst und filtrirt.

Der im Wasser lösliche Theil, welcher nach Cripps und Whitby(1) zum Catechin oder Quercitrin in naher Beziehung steht, ist ganz gering. Diese Substanz zeigt die Reactionen der Ipecacuanhasäure, und sie ist thatsächlich nichts anderes als ein kleiner Theil der Ipecacuanhasäure, weil diese Säure in Aether ein wenig löslich ist.

Der mit Aether extrahirte Rückstand wurde mit Isobutylalkohol im Wasserbade verdunstet, und in Wasser gelöst. Die wässerige Lösung wurde mit Bleiessig versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde in Wasser verrührt, mit Schwefelwasserstoff zersetzt und filtrirt. Das Filtrat wurde verdunstet und in Wasser gelöst. Der im Wasser lösliche Teil zeigt alle Reactionen auf Ipecacuanhasäure. Verunreinigungen scheinen nicht beigemengt zu sein. Deshalb kann man mit dieser Methode auch reine Ipecacuanhasäure darstellen. Aber der hohe Siedepunkt des Isobutyl-

(1) Cripps and Whitby : *Report upon Ipecacuanha*. Yearbook of pharm. and Trans. of the Brit. pharm. conf. 1891, p. 387.

alkohols erschwert die Darstellung. Auch ist diese Methode mehr zeitraubend als die von mir modificirte Methode WILLIGK's.

III. Das von E. MERCK bezogene Pulver der Radix Ipecacuanhae deemetinisatae, welches garantirt alkaloidfrei ist, wird im SOHXLET'schen Apparate mit starkem Alkohol extrahirt; der Auszug mit Bleiessig vorsichtig gefällt, bis keine Fällung mehr entsteht. Der Niederschlag wird mit Alkohol ausgewaschen, in Wasser verrührt, dann durch Schwefelwasserstoff entbleit, hierauf von Schwefelwasserstoff durch Erhitzen befreit und im Wasserbade bis zur Trockne verdunstet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, filtrirt, dann durch Tierkohle gereinigt und getrocknet. Der so dargestellten Ipecacuanhasäure ist manchmal gährbarer Zucker beigemengt. Um diese Beimengung zu beseitigen, wird die Säure wieder in Alkohol gelöst, mit Bleiessig gefällt, und mit dem Niederschlag wird dieselbe Manipulation wiederholt. So behandelte Ipecacuanhasäure hat keine Beimengung von Zucker und keine Phosphorsäure. WILLIGK entfernte die letztere mittelst Essigsäure.

Den Niederschlag aus Bleiessig verrührte ich mit destileirtem Wasser und nicht mit Aether, weil die Ipecacuanhasäure im Aether schwer löslich ist, während WILLIGK Aether benutzte.

2. EIGENSCHAFTEN DER IPECACUANHASÄURE NACH DEN BISHERIGEN AUTOREN.

Die Ipecacuanhasäure ist von PELLETIER entdeckt und als Gallussäure beschrieben worden. Im Jahre 1850 stellte ERWIN WILLIGK diese Säure dar und untersuchte das chemische Verhalten etwas eingehender. Die Eigenschaften der von ihm dargestellten Ipecacuanhasäure sind folgende(1):

Die Ipecacuanhasäure ist eine amorphe rötlichbraune Masse von stark bitterem Geschmack; sie ist stark hygroskopisch, weshalb die Bestimmung ihres Wasserstoffgehaltes mit Schwierigkeiten verbunden ist; sie löst sich in Aether, leichter in Alkohol und Wasser. Die verdünnte wässerige Lösung giebt mit Bleizucker keine Fällung, mit dreibasisch essigsaurem Bleioxyd entsteht ein weisser ins Braune ziehender Niederschlag, der mit Leichtigkeit Sauerstoff aus der Luft anzieht und dabei dunkler gefärbt wird: ebenso wird dieselbe beim Wasserverlust dunkler, auch wenn das Trocknen bei Ausschluss des Sauerstoffes der Luft vor sich geht.

Eine Auflösung von Eisenoxydsalzen (Eisenchlorid) wird von einer Lösung der reinen Säure auch bei grosser Verdünnung grün gefärbt, bei Zusatz von Ammoniak entsteht eine violette Färbung, bei Ueberschuss derselben eine tintenschwarze Flüssigkeit, aus der sich ein schwarzbraun gefärbter Niederschlag absetzt. Silber- und Kupferoxydsalze werden durch die Säure reduciert, Kupferoxydsalze geben in der Säure keinen

(1) WILLIGK: *Ueber Ipecacuanhasäure.* Journ. f. prakt. Chemie, 1850, p. 424.

Niederschlag, bei Zusatz von Ammoniak entsteht jedoch eine schmutzig grünbraune Fällung. Wird eine Auflösung der reinen Säure mit Alkalien versetzt der Wirkung der Luft ausgesetzt, so tritt sehr bald eine dunkelschwarzbraune Färbung unter Absorption von Sauerstoff ein; diese Neigung, Sauerstoff aufzunehmen, kommt, allerdings in geringerem Grade, sowohl der reinen Säure als ihren Salzen zu.

Beim Erhitzen schmilzt die Säure, bläht sich auf, giebt einen durchdringenden Geruch nach Ameisensäure und hinterlässt eine blasige Kohle, die nur schwierig verbrennt. In concentrirter Schwefelsäure löst sie sich mit braunroter Farbe; durch Zusatz von Wasser wird ein Zersetzungsprodukt der Säure in grauen Flocken abgeschieden. Von Salpetersäure wird sie mit dunkelrothgelber Farbe gelöst; bei gelinder Erwärmung tritt eine lebhafte Gasentwickelung ein, während die Auflösung sich gelb färbt. Die Säure wurde bei einer Temperatur von 100°C getrocknet der Analyse unterworfen. Die Formel $C_{14}H_9O_7$ stellt das Hydrat der Säure vor, kann also auch $C_{14}H_8O_6$ + HO geschrieben werden, wie sich aus der Analyse des Bleisalzes ergiebt. Die Analyse des Säurehydrates und der verschiedenen Bleiverbindungen bewiesen, dass die in der Ipecacuanha enthaltene Säure keine Gallussäure, sondern eine eigenthümliche neue Säure sei, deren Zusammensetzung durch die Formel $C_{14}H_8O_6$ + HO ausgedrückt wird. Durch diese Zusammensetzung, sowie durch einige Reaktionen z. B. mit Eisenoxydsalzen, steht sie in nahem Zusammenhange mit der Kaffeegerbsäure, deren Vorkommen in mehreren Pflanzen aus der Familie der Rubiaceen, gen. Coffeacea, nämlich in dem Samen von Coffea arabica und der Wurzel von Chiococca racemosa nachgewiesen wird, sie unterscheidet sich von dieser Säure blos durch einen Mindergehalt von einem Aequivalent Sauerstoff.

Kaffeegerbsäure = $C_{14}H_8O_7$
Ipecacuanhasäure = $C_{14}H_8O_6$

Durch die Entdeckung dieser Säure ist die Reihe jener Säuren, die in verschiedenen Pflanzen aus der Familie der Rubiaceen gefunden werden, durch ein Glied vermehrt, wie folgende Formeln zeigen:

Catechin aus Nauclea Gambia (in Vacuo getrocknet)	= $C_{14}H_9O_9$
Chinasäure (in ihrem Bleisalze)	= $C_{14}H_8O_8$
Kaffeegerbsäure (bei 100°C getrocknet)	= $C_{14}H_8O_7$
Ipecacuanhasäure (Wasserfrei)	= $C_{14}H_8O_6$

Im Jahre 1863 studirte Reich diese Säure wieder, und der vom ihm gefundenen einen Thatsache, welche ich schon erwähnte, fügte er weiter noch hinzu.

Leimlösung gab keine Fällung, ebensowenig Kalkwasser. Eine Quantität der bitterschmeckenden Ipecacuanhasäure wurde in verdünnter Salzsäure gelöst, die dunkelbraunrote Lösung in einer Retorte mit Vorlage unter einem Wasserstoffgasstrome im Sandbade erhitzt. Nach 1/2stündigem Kochen wurde erkalten lassen, die in der Retorte zurückgebliebene Substanz war nicht mehr hygroskopisch, sondern bildete eine dem Chinaroth ähnliche braunrote glänzende Masse von nur schwach bitterm Geschmack, zwischen den Zähnen klebend, in kaltem Wasser unlöslich, sehr wenig löslich in heissem Wasser, leicht und mit braunroter Farbe löslich in Alkohol. Das Destillat enthielt nur Alkohol.

Die von dem braunroten Spaltungsprodukt abfiltrirte saure Flüssigkeit enthielt gährungsfähigen Zucker. Sie wurde mit Kohlensaurem Bleioxyd neutralisirt, eingedunstet, und der Rückstand mit Alkohol ausgezogen. Der Alkohol wurde verdampft und hinterliess einen in Wasser ziemlich leicht löslichen Rückstand. Diese Lösung schmeckte nur schwach süss, noch etwas bitter und säuerlich, reducirte aber das Kupferoxydhydrat bei Gegenwart von freiem Kali kräftig zu Kupferoxydul und lieferte mit reiner Bierhefe und Wasser hingestellt eine gut vorschreitende Gährung, bei welcher reichlich Kohlensäuregas sich entwickelte, das über Quecksilber aufgefangen von Kalilauge absorbirt wurde.

Die Gährungsflüssigkeit wurde einer Destillation unterworfen.

Das Destillat zeigte ein specifisches Gewicht von 0,9945 des Weingeistes bei 26°C, wenn Wasser von + 4°C = 1,0 angenommen wird; also nahezu Weingeist von 2 Volumprocent Alkoholgehalt. Aus diesem Weingeist wurde auch durch Platinschwarz Essigsäure gebildet.

Es wurde sonach die bittere Ipecacuanhasäure durch Kochen mit verdünnter Salzsäure unter einem Wasserstoffgasstrome in einen noch nicht näher untersuchten braunroten Körper und in Zucker gespalten.

Die bittere Ipecacuanhasäure ist ein Glycosid, was WILLIGK übersehen hat. Der bei der Kochung der Säure mit Salzsäure gebildete Zucker konnte nicht aus Gummi stammen, da solche nicht in den alkoholischen Auszug der Ipecacuanha übergeht. Ipecacuanha enthielt 7,94 °/₀ Ipecacuanhasäure.

CRIPPS & WHITBY(1) berichten uns in ihrem « Report upon Ipecacuanha » über diese Säure als Tannin, und nach ihnen ist wahrscheinlich diese dem Aetherextract in geringer Menge beigemischte Substanz Quercitrin oder Catechin.

E. MERCK(2) hat diese Säure als Gerbsäure bezeichnet. Im Jahre 1895 beschäftigten PAUL & COWNLY(3) sich mit dieser Säure und äusserten ihre Ansicht wie folgt :

WILLIGK hielt dieselbe für einen dem Tannin ähnlichen Körper und gab ihr die Formel $C_{14}H_{18}O_7$. Man erhält sie durch Fällung eines alkoholischen Extractes mittels Bleiessig, Auswaschen des Niederschlages mit starkem Alkohol. Zersetzen durch Schwefelsäure und Eindampfen des klaren alkoholischen Filtrates als rotbraune, amorphe, in Wasser und Alkohol leicht lösliche Masse von bitterem Geschmack ohne brecherregende Wirkung bei Dosen von 0,2—0,3 gr. Nach dem Kochen mit Säure reducirt der Körper FEHLING'sche Lösung. Auch diese Ipecacuanhasäure ist eine Substanz ohne konstante Zusammensetzung. Beim Lösen in Alkohol bleiben 5 °/₀ als unlöslich zurück. Die Lösung giebt beim Vermischen mit trockenem Aether einen weissen, ungefähr 20 °/₀ der Masse entsprechenden Niederschlag, welcher sich am Lichte dunkel färbt und

(1) CRIPPS and WHITBY : *Report upon Ipecacuanha.* Yearbook of pharm. and Trans. of the Brit. pharm. conf., 1891, p. 387.

(2) E. MERCK : *Verzeichnis sämmtlicher Präparate, etc.*, 1897.

(3) PAUL et COWNLY : Pharm. Jahresbericht, 1895, p. 163.

manche Aehnlichkeit mit Saponin zeigt. Die abfiltrirte Alkohol-Aetherlösung gab beim Verdunsten einen in Wasser löslichen Rückstand, dessen Lösung durch Eisenchlorid dunkelgrün gefärbt wurde. Diese wässerige Lösung schäumte beim Schütteln nicht, reducirte aber nach dem Kochen ebenfalls FEHLING'sche Lösung.

In den Lehrbüchern (1) findet man von dieser Säure eine sehr mangelhafte Beschreibung und darin ist diese Säure als Gallussäure, oder als Gerbsäure, oder als Glycosid angegeben.

3. Eigene Untersuchungen über die Eigenschaften der Ipecacuanhasäure.

Ehe ich die verschiedenen Reaktionen der Ipecacuanhasäure erwähne, möchte ich nochmals betonen, dass ich bei allen meinen Versuchen nur die von E. MERCK bezogene, von Alkaloid befreite Droge, welche als Radix Ipecacuanhae deemetinisatae bezeichnet wird, zur Anwendung brachte, und dass die nach meiner Methode gereinigte Ipecacuanhasäure keinen Stickstoff, keine anorganische Substanz, wie Schwefel, Phosphor, und keinen Zucker enthält.

Ipecacuanhasäure ist eine braune, sehr bittere, hygroskopische, sauer reagierende (schwächer als Kohlensäure), amorphe Masse. Sie löst sich leicht in warmem Wasser, in Alkohol und in Isobutylalkohol, aber schwer in kaltem Wasser, sehr wenig in Aether, und in Chloroform gar nicht. Beim Erhitzen bläht sie sich auf und bildet eine in Wasser und in Alkohol unlösliche braune Masse, die sich in Ammoniak und in concentrierter Schwefelsäure löst.

Ipecacuanhasäure riecht eigenthümlich. Sie löst sich in concentrierter Schwefelsäure mit dunkelbrauner Farbe; bei Zusatz von Wasser wird eine graue flockige Substanz abgeschieden. In Ammoniak löst die Ipecacuanhasäure sich mit mehr dunkelbraungelber.

In concentrierter Salpetersäure löst sie sich mit braungelber Farbe und beim Erwärmen dieser Lösung entsteht keine Gasentwickelung wie WILLIGK annimmt.

Die wichtigsten *Reaktionen* der von mir dargestellten wässerigen Ipecacuanhasäurelösung sind folgende :

---

(1) WOOD, REININGTON & SADTLER : United States dispensatory, 1889; E. SCHMIDT : Ausführliches Lehrbuch der pharmaceutischen Chemie, 1901, p. 1317; NOTHNAGEL und RASBACH : Handbuch der Arzneimittellehre, 1884, p. 722; FLÜCKIGER : Pharmakognosie des Pflanzenreiches, 1883, p. 393; HERMANN V. FEHLING : Neues Handwörterbuch der Chemie, Bd. III, p. 803; LADENBURG : Handwörterbuch der Chemie, 1890, Bd. VIII, p. 483; BEILSTEIN : Organische Chemie, 1896, III. Aufl., Bd. II, p. 2046.

Eisenchlorid giebt eine grüne Alizarintintenfärbung; beim Zusatz von Ammoniak oder gesättigtem Barytwasser entsteht eine violette bis tintenschwarze Färbung, aus der sich ein schwarzbraun gefärbter Niederschlag absetzt. Wenn diese verfärbte Flüssigkeit sofort mit verdünnter Salzsäure angesäuert wird, dann kehrt die grüne Färbung wieder zurück.

Diese Reaktion ist sehr empfindlich. Wenn diese Säure in Harn abgeschieden wird, kann man besonders mit dieser Reaktion sie sofort nachweisen; mit anderen Reaktionen ist der Nachweis dieser Säure in Harn manchmal sehr schwer, weil der normale Harn der Tiere immer etwas reducirend wirkt, namentlich wenn er vorher mit Säure gekocht worden ist.

Goldchlorid wird durch Ipecacuanhasäure reducirt; mit *Silbernitrat* tritt auch Reduktion ein, aber erst beim Kochen.

Fehling'sche Lösung wird erst beim Kochen reducirt. Hatte man aber vorher die Ipecacuanhasäure zerkocht, so wird FEHLING'sche Lösung leicht reducirt. Fügt man zur Lösung von Kaliumpermanganat die Ipecacuanhasäure, so entsteht gleich Entfärbung. Setzt man der Ipecacuanhasäure eine Lösung von *Jodsäure* und dann *Stärkekleister* zu, so tritt durch Reduktion Zersetzung von Jodsäure ein und die ganze Lösung wird allmählich blau gefärbt; auf *Jodkaliumstärkekleister* hat die Ipecacuanhasäure jedoch keine färbende Wirkung.

Beim Erhitzen der Ipecacuanhasäure mit der Lösung von *Hydrargyrum bichloratum* wird sie leicht gelb verfärbt und nach Zusatz von Ammoniak tritt eine schwarzgraue Verfärbung ein.

Mit frisch bereiteter Lösung von *Ferricyankalium* und einem Tropfen *Eisenchlorid* wird die an sich braune Lösung durch Reduktion blau.

In *Gelatinlösung*, in *Agaragarlösung* und in *Blutlösung* erzeugt die Ipecacuanhasäure gar keine Fällung.

Baryumchlorid giebt keinen Niederschlag.

Millon's Reagens giebt auch beim Kochen keine röthliche Färbung.

Phosphorwolframsäure giebt mit concentrierter Ipecacuanhasäurelösung bei Gegenwart von Salzsäure einen flockigen, weissen Niederschlag; wenn die Lösung nicht concentriert ist, entsteht kein Niederschlag, sondern schwach violette Verfärbung (Reduktion).

Phosphormolybdänsäure erzeugt in gewisser Concentration nach Zusatz von Salzsäure einen braunroten Niederschlag.

Silicowolframsäure giebt nur in concentrierter Lösung einen flockigen Niederschlag.

Kalium-Wismutjodid, *Kalium-Quecksilberjodid* und *essigsaures Quecksilberoxyd* geben feine Niederschläge.

Kalium-Cadmiumjodid erzeugt ohne Gegenwart von Salzsäure nur eine wolkige Trübung; setzt man jetzt Salzsäure zu, so folgt flockige Fällung.

Jodjodkaliumlösung giebt eine dicke, voluminöse, braune Fällung.

Mit *Bromwasser* kommt Häutchenbildung zu Stande, wenn die Lösung unserer Säure sehr concentriert ist.

Concentrierte Kochsalzlösung fällt die Ipecacuanhasäure aus ihrer Lösung aus, aber nicht quantitativ.

Gerbsäure fällt die Lösung der Ipecacuanhasäure, aber diese Fällung ist im Ueberschuss des Fällungsmittels löslich. Ueber das Verhalten der Ipecacuanhasäure zu *Bleizucker* und *Bleiessig* habe ich schon im Kapitel der Darstellung gesprochen.

Kalium bichromatum und *Kalium monochromatum* geben keine Niederschläge, aber tiefe Verdunkelung der Lösung.

Weder mit gesättigtem *Barytwasser* noch mit *Kalkwasser* entsteht eine Fällung; aber tiefe Verdunkelung.

Esbach's Reagens giebt einen feinen weissen Niederschlag, aber nur in gewisser Concentration.

Essigsaures Thallium bewirkt keine Veränderung.

Auf *Hautpulver* hat die Ipecacuanhasäure gar keinen Einfluss.

Wenn man die Ipecacuanhasäure mit *concentrierter Salzsäure* am Rückflusskühler 50 Minuten im Wasserbade kocht, dann entsteht eine teilweise Zersetzung. Die so gewonnene Lösung wird abfiltrirt und mit kohlensaurem Natron neutralisiert. Die neutralisirte Flüssigkeit reagiert natürlich noch auf Ipecacuanhasäure; gleichzeitig giebt sie aber mit *Phenylhydrazin* und essigsaurem Natron schöne Phenylglukosazonkrystalle.

FRÖHDE's Reagens, MARQUIS' Reagens, ERDMANN's Reagens, MANDELIN's Reagens, SCHULZE's Reagens und MECKE's Reagens verhalten sich alle gegen Ipecacuanhasäure negativ, ebenso wie eisensulfathaltiger Eisessig und Eisensulfatschwefelsäure.

Folgender Versuch, um das *Zersetzungsproduct* der Säure kennen zu lernen, war vergebens.

Ipecacuanhasäure wurde mit einigen Tropfen *concentrierter Salpetersäure* behandelt, dann im Wasserbade zur Trockne verdunstet und eine Lösung des Rückstandes wurde einmal mit Wasser, einmal mit Alkohol versucht. Der Rückstand löste sich im Wasser vollständig, aber im Alkohol meist nicht. Die beiden Lösungen wurden mit Cyankalium und Ammoniak auf

Pikrinsäure, und mit Chlorcalcium auf Oxalsäure geprüft. Beide waren negativ.

Der wässerigen Ipecacuanhasäurelösung wurden mehrere Tropfen *concentrierte Schwefelsäure* zugesetzt, dann mit *Kaliumpermanganat* völlig entfärbt, und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aetherauszug wurde im Wasserbade verdunstet, und der dabei bleibende Rückstand wurde in Wasser vollständig wasserklar gelöst, mit Ammoniak alkalisch gemacht und diesem eine Lösung von Chlorcalcium zugesetzt; es entstand jedoch kein Niederschlag von oxalsaurem Kalk.

Mit *Kaliumpermanganat und Aetznatron* wurde derselbe Process ausgeführt, aber er war ebenso vergeblich.

In 3 proc. *Wasserstoffsuperoxyd* löst sich die Ipecacuanhasäure vollständig. Diese Lösung wurde mit kohlensaurem Natron neutralisirt und verdunstet. Die Ipecacuanhasäure war ganz unverändert geblieben.

Mit Kaliumhydrat wurde die Ipecacuanhasäure geschmolzen und das Produkt auf Phenolderivate geprüft, aber ebenfalls erfolglos.

Wie die Ipecacuanhasäure von der Kaffeegerbsäure und den anderen Gerbsäuren sich unterscheidet, kann man an nachstehender Tabelle nicht erkennen; aber es dürften nochmals die Hauptunterscheidungsmerkmale hier wiederholt werden :

1. In Gelatinlösung, in Agar-Agarlösung und in Blutlösung erzeugt Ipecacuanhasäure gar keine Fällung, während eine solche zu den wichtigsten Eigenschaften der Gerbsäuren gehört.

2. Hautpulver wird von der Ipecacuanhasäure gar nicht beeinflusst, dagegen bilden die Gerbsäuren mit demselben sogenanntes Leder.

3. Die mit Eisenchlorid erzeugte grüne Färbung der Ipecacuanhasäurelösung wird beim Zusatz von Ammoniak violett bis schwarz verfärbt, während die Färbung der Gerbsäuren sowie der Salicylsäure, welche durch Eisenchlorid entstanden ist, dabei sofort entfärbt wird.

Mit der Gallussäure hat die Ipecacuanhasäure die Aehnlichkeit, dass beide in Blutlösung, in Agar-Agarlösung und in Gelatinlösung keine Fällung erzeugen, aber sie unterscheiden sich dadurch, dass die Gallussäure in Bezug auf verschiedene Reagenzien sich ganz anders verhält, wie die Tabelle zeigt.

REAGENS	Eichengerbsäure	Quebrachogerbsäure	Myrobalanengerbsäure	Galläpfelgerbsäure	Gallussäure	Kaffeegerbsäure	Ipecacuanhasäure
Blut (Hund) 33 %	1 : 10000 deutliche Trübung	1 : 5000 deutlich 1 : 10000 kaum	1 : 5000 kaum 1 : 10000 nicht mehr	1 : 10000 sehr deutlich 1 : 20000 kaum	gar nicht	1 : 100 feiner Niederschlag 1 : 1000 kaum	gar nicht
Gelatine (1 %)	1 : 4000 deutliche Trübung 1 : 5000 kaum	1 : 4000 kaum 1 : 5000 nicht mehr	1 : 1000 kaum	1 : 5000 deutlich 1 : 10000 kaum	gar nicht	1 : 20 deutlich 1 : 100 nicht mehr	gar nicht
Eisenchlorid	1 : 1000 tiefgrün 1 : 40000 kaum	1 : 1000 tief grün 1 : 20000 kaum	1 : 1000 tief violett 1 : 70000 deutlich	1 : 10000 tiefgrün 1 : 700000 sehr deutlich	1 : 5000 schön grün 1 : 40000 kaum	1 : 1000 deutlich 1 : 5000 nicht mehr	1 : 1000 schwach grün 1 : 5000 kaum 1 : 10000 nicht mehr
Goldchlorid	1 : 10000 ohne Kochen starke Reduction 1 : 25000 beim Kochen kaum	1 : 1000 ohne Kochen schwache Reduct. 1 : 10000 nicht	1 : 1000 ohne Kochen starke Reduction 1 : 5000 beim Kochen deutl. 1 : 10000 nicht	1 : 1000 ohne Kochen Reduction 1 : 10000 beim Kochen Reduction	1 : 10000 ohne Kochen schöne Reduction 1 : 40000 beim Kochen deutlich	1 : 100 ohne Kochen schwache Reduct. 1 : 1000 beim Kochen kaum	1 : 1000 ohne Kochen Reduction 1 : 2000 nicht
Silbernitrat (Beim Kochen)	Ohne Zusatz v. NH_3 1 : 5000 noch deutl. Reduct.	Ohne Zusatz v. NH_3 1 : 10000 kaum	Mit Zusatz von NH_3 erst Reduction 1 : 100 kaum 1 : 1000 nicht	Mit Zusatz von NH_3 erst Reduction 1 : 5000 deutlich 1 : 10000 nicht	Ohne Zusatz v. NH_3 1 : 10000 deutliche Reduction	Ohne Zusatz v. NH_3 1 : 100 deutlich 1 : 1000 nicht beim Zusatz v. NH_3 1 : 5000 deutlich 1 : 10000 nicht	Ohne Zusatz v. NH_3 1 : 5000 deutlich 1 : 10000 kaum
FEHLING'sche Lösung (Ohne Zerkochen mit H_2SO_4)	1 : 5000 deutliche Reduction 1 : 10000 nicht	1 : 10000 deutlich	1 : 10000 deutlich	1 : 10000 sehr deutl.	1 : 10000 deutlich	1 : 10000 deutlich	1 : 10000 deutlich
Phosphorwolframsäure mit HCl	gar nicht	gar nicht	gar nicht	gar nicht	1 : 20 tief grüne Verfärbung kein Niederschlag	1 : 100 reichlicher Niederschlag 1 : 1000 kein Niederschlag tiefgrüne Verfärb.	1 : 100 dicker weisser Niederschlag 1 : 1000 kein Niederschlag; schwach violette Verfärb.

REAGENS	Eichengerbsäure	Quebrachogerbsäure	Myrobalanengerbsäure	Galläpfelgerbsäure	Gallussäure	Kaffeegerbsäure	Ipecacuanhasäure
Phosphormolybdänsäure mit HCl	1 : 1000 kein Niederschlag starke grüne Verfärbung 1 : 10000 nichts	1 : 1000 sehr starke Vergrünung kein Niederschlag 1 : 10000 nichts	1 : 1000 kein Niederschlag schwache Vergrün. 1 : 10000 nichts	1 : 1000 kein Niederschlag schwache Vergrün. 1 : 10000 nichts	1 : 10000 schwache Vergrünung	1 : 100 reichlicher Niederschlag 1 : 1000 nichts	1 : 100 braunrother Niederschlag 1 : 100 kein Niederschlag mehr; schwache braune Verfärbung 1 : 10000 nichts
Kali permanganatum (1 %) Mit gleichem Volum von Ipecacuanhasäurelösung	1 : 1000 entfärbt 1 : 10000 nicht	ebenso	ebenso	ebenso	ebenso	ebenso	ebenso
1 % Jodsäure mit Stärkekleister	1 : 20 reichlicher bräunlichgrauer Niederschlag	1 : 20 reichlicher bräunlichgrauer Niederschlag	1 : 20 feiner Niederschlag mit röthlicher Verfärbung	1 : 20 schmutzigbrauner Niederschlag hier und da blaue Flecke	1 : 20 tief braunrother Niederschlag hier und da blaue Flecke		1 : 20 Intensiv blau 1 : 1400 noch deutl.
Kalium-Wismuthjodid	1 : 100 feiner weisser Niederschlag 1 : 1000 nicht	1 : 100 deutlich 1 : 1000 nicht	1 : 100 deutlich 1 : 1000 nicht	1 : 100 deutlich 1 : 1000 nicht	1 : 10000 feiner weisser Niederschlag	1 : 100 feiner Niederschlag 1 : 1000 nicht	1 : 100 feiner Niederschlag 1 : 1000 nicht
Kalium-Quecksilberjodid	1 : 20 gar nicht	1 : 20 gar nicht	1 : 20 gar nicht	1 : 20 gar nicht	1 : 20 gar nicht	1 : 20 reichl. feiner Niederschlag, im Ueberschuss löslich 1 : 100 nicht	1 : 100 weisser flockiger Niederschlag 1 : 1000 nicht
Kalium-Cadmiumjodid	1 : 100 mit HCl weisser Niederschl. ohne HCl gar nicht	1 : 20 mit HCl weisser Niederschlag ohne HCl gar nicht 1 : 100 nicht	undeutlich	1 : 20 mit HCl weisser Niederschl. 1 : 100 gar nicht	1 : 20 gar nicht	1 : 20 gar nicht	1 : 200 ohne HCl weisser Niederschl.

REAGENS	Eichengerbsäure	Quebrachogerbsäure	Myrobalanengerbsäure	Galläpfelgerbsäure	Gallussäure	Kaffeegerbsäure	Ipecacuanhasäure
Silicowolframsäure	nichts	nichts	nichts	nichts	nichts	1 : 20 reichlicher Niederschlag im Ueberschuss löslich 1 : 100 nicht	1 : 50 dicker flockiger Niederschlag 1 : 100 kaum
Jod-Jodkalium	1 : 100 weisser Niederschl. 1 : 1000 kaum	1 : 1000 deutlich	gar nicht	gar nicht	gar nicht	1 : 100 feiner Niederschlag 1 : 1000 nicht	1 : 100 dicker Niederschlag 1 : 1000 nicht
Bromwasser	1 : 20 dicker Niederschlag und Häutchenbildung 1 : 1000 deutlich 1 : 10000 nicht	1 . 20 dicker Niederschlag und Häutchenbildung 1 : 1000 reichlicher Niederschlag 1 : 10000 deutliche Trübung	1 : 20 kaum	1 : 20 deutliche Häutchenbildung kein Niederschlag 1 : 100 nichts	1 : 20 gar nicht	1 : 20 Häutchenbildung und Niederschlag 1 : 100 nichts	1 : 20 Häutchenbildung und Niederschlag 1 : 100 Niederschl. 1 : 500 nichts
Essigsaures Quecksilberoxyd	1 : 10000 lehmfarbiger feiner Niederschlag	1 : 10000 röthlicher Nd.	1 : 10000 gelblicher Nd.	1 : 10000 gelblicher Nd.	1 : 10000 grau grüner Nd.	1 : 5000 flockiger Nd. 1 : 10000 nicht	1 : 100 feiner Niederschlag 1 : 1000 kein Nd. grüne Verfärbung
Sublimat	weisser Niederschl. 1 : 10000 kaum	1 : 10000 kaum	1 : 20 undeutlich	1 : 1000 kaum	1 : 20 feiner weisser Nd.	1 : 20 nicht	1 : 20 nicht
Esbach	nichts	nichts	nichts	nichts	nichts	nichts	1 : 100 weisser feiner Nd. 1 : 1000 nicht
Kalium bichromatum	1 : 100 reichlicher dunkelbrauner Nd. 1 : 1000 kein Nd., braune Verfärbung 1 : 10000 nicht	1 : 100 reichlicher Niederschlag 1 : 10000 beim Erwärmen Verfärbung	1 : 1000 Niederschl. 1 : 10000 beim Erwärmen braune Verfärbung	1 : 100 Niederschl. 1 : 1000 Trübung beim Erwärmen Verfärbung 1 : 10000 nicht	kein Niederschlag 1 : 5000 kein Nd. dunkelbraune Verfärbung 1 : 10000 nicht	kein Niederschlag 1 : 1000 dunkelbraune Verfärbung 1 : 5000 nicht	kein Niederschlag 1 : 100 braune Verfärbung 1 : 1000 beim Erwärm. kaum

REAGENS	Eichengerbsäure	Quebrachogerbsäure	Myrobalanengerbsäure	Galläpfelgerbsäure	Gallussäure	Kaffeegerbsäure	Ipecacuanhasäure
Kalium monochromatum	1 : 20 Niederschlag 1 : 100 kein Nd. beim Erwärmen dunkle Verfärbung 1 : 1000 nicht	1 : 20 Niederschlag 1 : 100 kein Nd. dunkle Verfärbung 1 : 1000 beim Erwärmen Verfärbung 1 : 10000 nicht	1 : 100 Niederschl. 1 : 1000 keine Trübung beim Erwärmen dunkle Verfärbung 1 : 10000 nicht	1 : 100 Niederschl. 1 : 1000 Trübung beim Erwärmen dunkle Verfärbung 1 : 10000 nicht	kein Niederschlag tiefbraune Verfärb. 1 : 5000 beim Erwärmen kaum	kein Niederschlag 1 : 100 dunkelbraune Verfärbung 1 : 1000 beim Erwärmen dunkelbraune Verfärbung 1 : 10000 nicht	1 : 20 kein Nd. beim Erwärmen dunkle Verfärbung 1 : 100 beim Erwärmen dunkle Verfärbung 1 : 1000 nicht
Kalium ferricyanatum mit einem Tropfen Eisenchlorid	1 : 10000 sofort blauer feiner Niederschlag	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 ebenso
Millon	1 : 10000 schwärzlich grauer Niederschlag	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 grau röthlicher Nd.	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 grauer Niederschl.
Bismuthum Citriammoniacum	kein Niederschlag	kein Niederschlag	kein Niederschlag	kein Niederschlag	kein Niederschlag	1 : 20 reichlicher braunröthlicher Nd.	kein Niederschlag
Essigsaures Kalium	dicker Niederschlag	dicker Niederschlag	dicker Niederschlag	dicker Niederschlag			gar nicht
Gesättigtes Barytwasser	1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 5000 feiner Niederschlag 1 : 10000 nicht	1 : 10000 reichlicher Nd.	1 : 10000 flockiger Nd.			keine Fällung
Gesättigtes Kalkwasser	1 : 10000 deutlicher Nd.	1 : 1000 feiner Niederschlag 1 : 5000 nicht	1 : 10000 deutlicher Nd.	1 : 10000 deutlicher Nd.			keine Fällung
Bleizucker	1 : 1000 voluminöser weisser Niederschl. 1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 10000 deutlich	1 : 10000 deutlich	1 : 10000 deutlich	1 : 10000 weisser feiner Niederschlag	1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 20 dicker Niederschlag 1 : 100 nicht
Bleiessig	1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 10000 weisser feiner Niederschlag	1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 100 flockiger Nd. 1 : 1000 nicht

Meine Tabelle zeigt nebenbei interessante Unterschiede zwischen einzelnen Gerbsäuren.

Welche Stellung im System der organischen Chemie der Ipecacuanhasäure zukommt, ergiebt sich aus Folgendem: durch Behandlung mit Salzsäure wird ein flockiger Niederschlag abgeschieden und andererseits eine Zuckerart abgespalten. Dieselbe vergohr mit Hefe und lieferte mit Phenylhydrazin ein Osazon, von der Krystallform des Glukosazons. *Die Ipecacuanhasäure ist also eine glykosidische Säure, etwa wie Quillajasäure eine ist.*

Unsere Analysen der Ipecacuanhasäure passen sehr gut auf die Formel $C_{17}H_{26}O_{10}$ *oder ein Multiplum derselben. Diese Zusammensetzung weisst hin auf die Gruppe der Saponine, welcher z. B. die Quillajasäure, das Quillajasapotoxin, das Kornradensapotoxin etc. angehören und die fast sämmtlich annähernd nach der Formel* $C_nH_{2n-8}O_{10}$ *zusammengesetzt sind. Da aber, wie bereits erwähnt, hämolytische Wirkung und Schäumen fehlen, so kann sie als echtes Saponin nicht bezeichnet werden.*

Die Frage, ob vielleicht das Molecül ein mehrfaches obiger Formel ist, muss offen gelassen werden, da Moleculargewichtsbestimmungen nicht ausgeführt wurden. Für diejenigen, welche die nach der KOBERT'schen Saponinformel zusammengesetzten Substanzen nicht kennen, füge ich eine Tabelle(1) derselben bei.

Glieder der KOBERT*'schen Reihe* $C_nH_{2n-8}O_{10}$.

Laufende Nr.	Formel	Name der Substanz	Untersucher
	n = 17		
1	$C_{17}H_{26}O_{10}$	Saponin I	Rochleder & Schwarz.
2	» »	Ipecacuanhasäure	Kimura } unter KOBERT.
3	» »	Quillaja-Sapotoxin	Kruskal } unter KOBERT.
4	» »	Sapindus-Sapotoxin	Kruskal } unter KOBERT.
5	» »	Gypsophila-Sapotoxin	Kruskal } unter KOBERT.
6	» »	Agrostemma-Sapotoxin	Kruskal } unter KOBERT.
	n = 18		
7	$C_{18}H_{28}O_{10}$	Saponin II	Rochleder & Payr.
8	» »	Digitonin	Schmiedeberg.
9	» »	Saporubrin	Schiaparelli; v. Schulz.
10	» »	Senegin	v. Schulz unter KOBERT.
11	» »	Assamin	Boorsma.
	n = 19		
12	$C_{19}H_{30}O_{10}$	Saponin III (echtes)	Christophson; Ed. Stütz.
13	» »	Quillajasäure (eigene)	KOBERT.
14	» »	Polygalasäure	Funaro.
15	» »	Herniaria-Saponin	v. Schulz unter KOBERT.
	n = 20		
16	$C_{20}H_{32}O_{10}$	Cyclamin	Mutschler.
17	» »	Digitonin	Paschkis.
18	» »	Quillajasäure (von Merck)	Kruskal unter KOBERT.
19	» »	Sarsaparill-Saponin	Otten; v. Schulz unter KOBERT.
	n = 22		
20	$C_{22}H_{36}O_{10}$	Sarsasaponin	v. Schulz } unter KOBERT.
21	» »	Ein Senegabestandtheil	v. Schulz } unter KOBERT.
	n = 26		
22	$C_{26}H_{44}O_{10}$	Parillin	v. Schulz unter KOBERT.
	n = 29		
23	$C_{29}H_{50}O_{10}$	Melanthin von Greenish	v. Schulz unter KOBERT.

(1) Weiteres siehe bei R. KOBERT: *Ueber Saponin und das der Kornrade im Besonderen* Pharm. Post. Jg. 1892, Okt.-Nov.

ANALYSEN.

1. Ipecacuanhasäure selbst.

Ipecacuanhasäure wurde bei 100°C im Vacuum getrocknet und der Analyse unterworfen.

I. Von mir dargestellte 0,1538 gr. aschenfreie Substanz gaben 0,2754 gr. Kohlensäure und 0,0854 gr. Wasser.

Nach meiner Methode von E. MERCK dargestellte Ipecacuanhasäure wurde ebenfalls nach dem Trocknen bei 100°C im Vacuum analysiert.

II. 0,1832 gr. aschenfreie Substanz gaben 0,3494 gr. Kohlensäure und 0,1085 gr. Wasser.

III. 0,1897 gr. aschenfreie Substanz gaben 0,3630 gr. Kohlensäure und 0,1101 gr. Wasser.

0,1880 gr. Substanz gaben 0,0019 gr. Asche = 1,01 %.

0,1694 gr. Substanz gaben 0,0017 gr. Asche = 1,06 %.

Auf 100 Teile berechnet :

	I. selbst dargestellte Ipecacuanhasäure	II. von E. MERCK dargestellte Ipecacuanhasäure	III.	DURCHSCHNITT
C	52,41	52,05	52,61	52,36
H	6,62	6,65	6,36	6,54
O	40,97	41,30	41,03	41,10

Also :

	gefunden	berechnet für $C_{17}H_{26}O_{10}$
C	52,36	52,31
H	6,54	6,67
O	41,10	41,02

2. Bleiverbindung der Ipecacuanhasäure.

Ipecacuanhasaures Blei wurde dargestellt, indem eine alkoholische Lösung von Ipecacuanhasäure mit einer Auflösung von Bleiacetat in 96-procentigem Alkohol versetzt wurde. Den schwach bräunlich gefärbten Niederschlag wusch ich mit reichlichen Mengen 96-procentigem Alkohol aus, um den überschüssigen Bleizucker zu beseitigen. Der Niederschlag wurde noch feucht in den Vacuum-Exsiccator gebracht, bei 100°C getrocknet und analysiert.

I. 0,1640 gr. Substanz gaben 0,1978 gr. Kohlensäure und 0,0586 gr. Wasser.

II. 0,1899 gr. Substanz gaben 0,2265 gr. Kohlensäure und 0,0644 gr. Wasser.

Auf 100 Teile berechnet :

	I.	II.	DURCHSCHNITT
C	32,89	32,53	32,71
H	3,97	3,77	3,87

Zur Bleibestimmung wurde die in üblicher Weise getrocknete Verbindung zunächst mit concentrierter Salpetersäure im Porcellantiegel oxydiert nud dann durch Eindampfen mit verdünnter Schwefelsäure in Bleisulfat übergeführt.

I. 0,1671 gr. aschefreie Substanz gaben 0,0826 gr. $PbSO_4$.

II. 0,2726 gr. » » » 0,1288 gr. »

Auf 100 Teile berechnet :

I.	33,76
II.	32,27
Durchschnitt	33,02 % Pb.

100 Teile ipecacuanhasaures Blei enthalten demnach durchschnittlich :

C	32,71
H	3,87
Pb	33,02
O	30,40
	100,00

Berechnet man hieraus die Formel, so würden dem ipecacuanhasauren Blei noch zwei Molecüle Krystallwasser zuzuschreiben sein.

Also :

	gefunden	berechnet für die Formel $C_{17}H_{24}PbO_{10}+2H_2O$
C	32,71	32,33
H	3,87	4,44
Pb	33,02	32,80
O	30,40	30,43
	100,00	100,00

III. Pharmakognostisches.

Dies Gebiet möchte ich nur ganz kurz berühren. Der Rindentheil und Gefässtheil der Ipecacuanhawurzel wurde für sich mit Wasser ausgekocht. Beide Auszüge reagierten mit Eisenchlorid und Goldchlorid auf Ipecacuanhasäure, aber beim Gefässtheil war die Intensität der Reaktion viel schwächer als beim Rindentheil. Wenn man die Wurzel der Ipecacuanha in Eisenchloridlösung eintaucht, dann färben die beiden Theile sich dunkelgrün. Daraus ergiebt sich, dass die Säure in beiden Theilen enthalten ist, aber viel mehr im Rindentheil als im Gefässtheile.

Wenn bei den kürzlich in Brüssel getroffenen internationalen Vereinbarungen über Herstellung pharmaceutischer Präparate aus stark wirkenden Mitteln (1) nur einer von beiden Teilen, nämlich die Rinde der Wurzel, für die Herstellung von Tinkturen, Fluidextrakten und Pulvern als brauchbar bezeichnet worden ist, so mag dies für die Alkaloide richtig

(1) Pharmac. Zeitung. 1902, Nr 85, p. 832.

sein, für die Ipecacuanhasäure aber nicht. Es würde sich empfehlen gerade den für jenes Präparat in Wegfall kommenden Teil als Ruhrmittel auszunutzen oder wenigstens an Patienten mit Amöbendysenterie einer Prüfung zu unterwerfen.

IV. Pharmakologisches.

1. Wirkung der Ipecacuanhasäure auf Mischungen von Blut mit Kochsalzlösung.

Es wurden 7 Gläser mit Blutlösung (1 c.c. Rinderblut und 99 c.c. physiologischer Kochsalzlösung) aufgestellt. Jedes enthielt 10 c.c.

Es wurden versetzt :

G. I	mit	0,1	c.c.	einer	1-proc.	Ipecacuanhasäurelösung	in physiolog.	Kochsalzlösung.
» II	»	0,2	»	»	»	»	»	»
» III	»	0,5	»	»	»	»	»	»
» IV	»	1,0	»	»	»	»	»	»
» V	»	2,0	»	»	»	»	»	»
» VI	»	3,0	»	»	»	»	»	»
» VII	»	4,0	»	»	»	»	»	»

» VIII blieb ohne Zusatz zur Kontrolle.

Die Ipecacuanhasäure wurde in diesem Versuche nicht neutralisirt.

Nach 2 Stunden hatte die Blutmischung in dem Glas I eine schwach, in den Gläsern VI und VII eine deutlich bräunliche Färbung angenommen, und die letzten beiden Gläser VI und VII wurden fast klar, während die anderen Lackfarbe zeigten und ganz rot blieben. Bei der spectroscopischen Untersuchung zeigte das Glas VI die 2 Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins nur sehr schwach, und Glas VII zeigte gar nichts mehr, während die Blutmischung in allen übrigen Gläsern nach dem Schütteln schöne Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins zeigte.

In den beiden letzten Gläsern waren die Absorptionsstreifen des Methaemoglobins zwar nicht erkennbar, aber wenn sie mit kohlensaurem Natron alkalisch gemacht wurden, zeigten sie wieder schöne Oxyhaemoglobinstreifen.

Dieser Versuch wurde mit der mittelst kohlensaurem Natron neutralisierten oder schwach alkalisch gemachten Ipecacuanhasäure wiederholt. In diesem Falle entstand aber in dem Blute keine besondere Veränderung.

Aus oben erwähntem Versuche kann man erkennen, dass die freie Ipecacuanhasäure das Oxyhämoglobin in Methaemoglobin umwandelt, und diese Wirkung auf ihrer sauren Eigenschaft beruht. *Sobald man neutralisiert, werden von unserer Substanz weder die Blutkörperchen gelöst, noch wird deren Hämoglobin in Zersetzungsprodukte umgewandelt.*

2. Allgemeinwirkung auf Kaltblüter.

Versuch I.

Einem kleinen *Frosch* wurde 0.04 gr. Ipecacuanhasäure subcutan in den Rückenlymphsack injicirt. Nach 7 Stunden wurde der Harn dieses Frosches ausgepresst und untersucht. Er zeigte mit Eisenchlorid undeutliche Farbenreaktion, mit Silbernitrat schöne Reduction, doch mit Fehling'scher Lösung trat eine Reduction erst nach langem Kochen ein.

Der Frosch erhielt die Freiheit, da er sonst ganz gesund blieb.

Versuch II.

Der normale Harn von 5 grossen Fröschen wurde in einem Gefässe gesammelt und zum Kontrollversuch gebraucht. Er hatte kein Reductionsvermögen.

Denselben *Fröschen* wurde je eine Spritze von 4-proc. Ipecacuanhasäurelösung d. h. im ganzen 0,2 gr. injicirt. Nach 3 Stunden zeigte der gesammelte Harn mit Eisenchlorid schöne grüne Verfärbung, mit Goldchlorid und mit Fehling'scher Lösung beim Kochen deutliche Reduction.

Die Frösche blieben ganz gesund.

Versuch III.

Einem grossen *Frosch* wurde 0,2 gr. Ipecacuanhasäure eingespritzt. Der Harn wirkte reducierend, aber sonst war dem Frosch kein Schaden zugefügt worden.

Versuch IV.

Ein grosser *Frosch* wurde mit 2 gr. Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae in Pillenform gefüttert (die Pillen wurden in den Magen hineingeschoben). Der nach 6 Stunden ausgepresste Harn zeigte mit Goldchlorid beim Kochen schöne Reduction und mit Eisenchlorid undeutliche Verfärbung. Der Frosch blieb normal.

Versuch V.

Derselbe Versuch mit Ipecacuanhasäure wie in Versuch IV giebt dieselben Resultate. An dem Frosch bemerkte man nichts Abnormes.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass *die Ipecacuanhasäure leicht resorbierbar ist und ohne Schaden zu verursachen in dem Körper von Kaltblütern circulieren kann und ihn ohne chemische Veränderung erlitten zu haben wieder verlässt.*

3. Allgemeinwirkung auf Warmblüter.

Einem kleinen schwarzen *Hunde* wurde 0,1 gr. Ipecacuanhasäure in Form von mit kohlensaurem Natron neutralisirter Lösung subcutan eingespritzt. Nach 4 Stunden gewonnener Harn zeigte mit Eisenchlorid schwach grüne Färbung; wenn man dazu einige Tropfen Ammoniak setzte, färbte der Harn sich dunkelbraun. Keine krankhafte Erscheinung

war am Hunde bemerkbar. Dieser Versuch wurde nochmals gemacht, aber der Hund blieb immer gesund.

Ohne irgend welche Vergiftungserscheinung kann der Hund also grosse Dosen der Ipecacuanhasäure vertragen.

4. UEBER DIE EINWIRKUNG UNSERER SÄURE AUF DIE GEFÄSSE DES MESENTERIUMS.

Die Gefässe des Mesenteriums eines curarisierten *Frosches* wurden unter dem Mikroskop mit der in physiologischer Kochsalzlösung gelösten, aber nicht neutralisierten, concentrierten Ipecacuanhasäure beträufelt.

Man sieht dabei allerdings eine gewisse Verengerung der Gefässe eintreten; aber ich konnte bei einem andern Frosche nach Anwendung von mit 1 proc. in physiologischer Kochsalzlösung gelöster und mittelst kohlensaurem Natron neutralisierter oder schwach alkalisch gemachter Ipecacuanhasäure diese Verengerung nicht beobachten.

Daraus ergiebt sich, dass die Ipecacuanhasäure die wichtigste Eigenschaft der Adstringentien, d. h. locale Gefässcontraction zu erregen, nur in sehr geringem Grade und in neutralisiertem Zustande gar nicht besitzt.

Dieses Ergebnis widerspricht den Angaben von WILD(1). Es ist selbstverständlich, dass in den Darm oder ins Blut gelangte Ipecacuanhasäure auf das Blut selbst und auf die Gefässe des Mesenteriums keine Wirkung ausüben kann, weil sie ja dort gleich alkalisch gemacht wird.

Ich habe keine besonderen Versuche mit blutdruckmessenden Apparaten gemacht, halte dieselben aber auch für überflüssig, denn unsere Säure hat ohne Frage auf den Blutdruck so gut wie keine Einwirkung.

V. Therapeutisches.

Wenn man die alte und neue Beschreibung über die Therapie der Dysenterie überblickt, findet man meist die Ipecacuanha in erster Linie.

Viele alte Litteratur darüber ist z. B. von R. KÖHLER(2) genau angegeben; er äusserte seine Ansicht folgendermassen:

Aber wir fragen wohl mit Fug und Recht: hat die Ipecacuanha, od. hat nicht vielmehr das Opium die Heilwirkung geübt? Die Möglichkeit, dass Ipecacuanha durch Aenderung des Circulations- und Secretionsverhältnisses, als die Sensibilität herabstimmendes, oder als Gährungs- und Krankheiterregende Organismen zerstörendes (alkaloidhaltiges) Mittel bei Ruhr nützlich werden können, haben wir oben bereits zugestanden, müssen aber nochmals wiederholen, dass wir unsere auf das genannte

(1) WILD: *Clinical use of the Ipecacuanha Alkaloids*. The Lancet, Sept. 6, 1902, p. 654.

(2) KÖHLER: Handbuch der physiolog. Therapeutik und Materia medica. 1876.

Mittel gesetzten Hoffnungen in einer bösartigen Ruhrepidemie (in gutartigen Fällen, that schon ein Löffel Ricinusöl Wunder — zumal alternierend mit Laudanum —) nicht erfüllt gesehen haben.

WOOD(1), HOBERT(2), JOSCELYN(3) und HART(4) etc. erklärten dagegen die Ipecacuanha für die wichtigste Arznei gegen Dysenterie.

EULENBURG(5) zieht für die Therapie der Ruhr besonders die Ipecacuanha mit Opium in Betracht, während er als Antidysenterica verschiedene Adstringentien, Narcotica, Abführmittel, Brechmittel, Balsamica, Antiseptica und Säuren etc. nur mit dem Namen erwähnt.

KARTULIS(6) hält die Ipecacuanha als alternierendes und adstringierendes Mittel gegen Dysenterie für ausgezeichnet.

WOODHULL(7) hat vor ganz kurzer Zeit erst gute Erfolge der Ipecacuanha gegen Dysenterie uns mitgeteilt, weil sie in erster Linie stimulirend auf das Nervensystem und dann auch evacuirend auf den Darmcanal einwirke.

Die meisten Autoren versuchten diesen Erfolg durch die Wirkung der Alkaloide zu erklären. WERNICH(8) hielt die Ipecacuanha am ehesten für nützlich, wenn man eine gewissse Atonie des Darmes annehmen könne.

POLICHRONIE(9) stellte zwei Hypothesen zur Erklärung der Wirkung unserer Droge auf : die Droge soll nämlich 1) eine Gefässcontrahierende Wirkung, und 2) eine « substitutive » Wirkung haben; nach längerer Prüfung erschien die erstere nicht richtig, und er entscheidet sich daher für die letztere. Danach soll das Mittel eine Reizung der Schleimhäute bedingen und diese verdanke die Droge ihrem Gehalte an Emetin.

Seit Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae zur Therapie gegen Dysenterie mit günstigem Erfolge eingeführt worden ist, gilt die die Alkaloide berücksichtigende Erklärung der Wirkung bei Ruhr nicht mehr, sondern wir können nur die in der von Alkaloiden befreiten Ipecacuanha noch befindlichen Substanzen berücksichtigen.

---

(1) WOOD : Therapeutics, Materia medica and Toxicology. 1883, p. 443.

(2) HOBERT : A text book of practical therapeutics.

(3) JOSCELYN : Therapeutic Gazette, 1884, p. 369.

(4) HART : The Therapeutic Gazette, 1893, p. 191.

(5) EULENBURG : Realencyclopädie der gesammten Heilkunde, XXI, 1899, p. 120.

(6) KARTULIS : Specielle Pathologie u. Therapie von NOTHNAGEL, Bd. V, III. Theil, 1896, S. 85.

(7) WOODHULL : The Therapeutic Gazette, April 1902, p. 376.

(8) WERNICH : Handbuch der Arzneilehre v. NOTHNAGEL u. ROSBACH. 1884, p. 724.

(9) POLICHRONIE : Philadelphia medical times, 1874-1875, p. 310.

KANSHAK und A. CADDY(1) berichten uns, dass kein Beweis für diese Ansicht existiert, dass der antidysenterische Wert der Ipecacuanha auf Emetin beruht, und sie behaupten, dass noch die von Alkaloiden befreite Droge ihre vollständigen antidysenterischen Eigenschaften besitzt. Die Firma J. D. RIEDEL in Berlin hat während des chinesischen Feldzuges bedeutende Mengen von alkaloidfreier Ipecacuanha nach China exportirt, wo dieselbe zu Behandlung der an Ruhr erkrankten Soldaten verwendet wurde. Es unterliegt keinem Zweifel, dass auch andere Firmen wie z. B. E. MERCK, grosse Mengen dieser Droge in den letzten 10 Jahren exportirt haben. Die Wirkung scheint überall eine günstige gewesen zu sein, wenigstens wird von Misserfolgen damit meines Wissens nirgends berichtet.

Prof. R. KOBERT(2) lenkte daraufhin von neuem im allgemeinen Mecklenburgischen Aerzteverein die Aufmerksamkeit auf die antidysenterische Wirkung der Ipecacuanhasäure, und auf die Thatsache, dass in Indien und den deutschen Kolonien die Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae mit sehr befriedigendem Erfolge angewendet werden.

KAMM(3) empfahl vor kurzer Zeit gegen Dysenterie erst Calomel, dann stündlich 1 Essl. Inf. radicis Ipecacuanhae deemetinisatae 4 : 200.

Nach allem obigen schien es mir der Mühe wert, die Frage der Wirkung der Ipecacuanhasäure experimentell zu erforschen.

Meine Untersuchungen waren dazu bestimmt, folgende Fragen zu beantworten :

1. Hat die Ipecacuanhasäure bzw. Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae adstringierende Wirkung?

Wie ich schon erwähnte, verursacht die Ipecacuanhasäure in Blut, sowie in Gelatinlösung und in Agaragarlösung, keinen Niederschlag, ferner verbindet sie sich mit Hautpulver gar nicht. Sie wirkt auf die Gefässe des Mesenteriums des Frosches gar nicht. Grosse Dosen derselben werden von Fröschen und Hunden ohne Vergiftungserscheinung vertragen.

Ich habe die eben genannten Versuche an Gelatine und an Agaragar mit wässerigem Dekokt der deemetinisirten Ipecacuanha wiederholt; das Resultat war ebenso negativ wie mit der Säure. Deshalb muss ich der ersten Frage eine negative Antwort geben und *behaupten, dass das alkaloid-*

(1) KANSHAK and A. CADDY : Pharm. journ. 3. juni, 1893.

(2) R. KOBERT : Separatdruck aus Nr. 223 des Correspondenzblattes des allgem. Mecklenburg. Aerzteverein. S. 1.

(3) KAMM : *Ueber die Behandlung der Dysenterie.* Deutsche militärärztliche Zeitschrift. Bd. 31, 1902, Heft 5.

freie Pulver der Brechwurzel und die Ipecacuanhasäure keine adstringierenden Eigenschaften besitzen.

2. Wirkt die Ipecacuanhasäure bzw. Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae bactericid?

Die nachstehenden Versuche erlaubte mir Prof. A. THIERFELDER in seinem bacteriologischen Institute zu machen.

Es wurden eine Anzahl von Röhrchen beschickt mit Gelatine und zwar blieben einige ohne weiteren Zusatz (Kontrollversuch) während andere Zusätze von Ipecacuanhasäure in 2 verschiedenen Concentrationen und zu verschiedenen Zeiten nach der Impfung mit *Sigha* erhielten.

Versuch I.

Bacillus Dysentericus *(Shiga)*. — Gelatincultur.

Kontrollversuch	Koncentration der Lösung in %	5 m.	10 m.	30 m.	4 Std.
unzählbare Kolonien	1 %	unzählbare Kolonien	ebenso	ebenso	ebenso
» »	5 %	» »	»	»	»

Versuch II.

Derselbe Bacillus Dysentericus in Agarcultur mit 1 %. Ipecacuanhasäurelösung 24 Stunden lang vermischt und darauf auf andern Agarboden übergeimpft, zeigte reichliches Wachsthum.

Versuch III.

2 Tage lang in 1-proc. Ipecacuanhasäure eingetauchte Dysenteriebacillen haben lebhafte Bewegung.

Versuch IV.

Durch Kochen desinficirtes deemetinisirtes Ipecacuanhapulver wurde auf Agarcultur des Dysenteriebacillen dicht gestreut, aber dennoch bleiben die Bacillen wachsfähig.

Man ersieht aus obigen Versuchen, dass *Ipecacuanhasäure bzw. Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae auf das Wachstum des Dysenteriebacillus gar keinen Einfluss haben.*

Nach diesen Ergebnissen muss man den Glauben aufgeben, dass die Ipecacuanhasäure bzw. Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae adstringierend oder bactericid wirksam sei.

Ich will damit natürlich die von zahlreichen Aerzten bei Bakteriendysenterie beobachteten nützlichen und namentlich durchfallwidrigen Wirkungen unserer Droge nicht in Abrede stellen, *halte es aber nicht für undenkbar, dass der beobachtete Nutzen mehr auf die in der Droge enthaltenen Stärkemehlmassen zu beziehen ist, als auf die Ipecacuanhasäure. Letzterer kann ich nach meinen Versuchen höchstens den Wert eines Amarum zuschreiben, da sie*

ohne Zweifel einen bitteren Geschmack besitzt. Alles hier gesagte bezieht sich wohlgemerkt nur auf Bakteriendysenterie.

BRAYTON BALL(1) und R. RUGE(2) empfahlen die Ipecacuanha gegen Dysenterie, besonders bei der tropischen Form, die wohl zum grössten Teil durch *Amöben* hervorgerufen ist. Ganz kürzlich berichtete STRASSBURGER(3) auch eclatanten günstigen Erfolg der Ipecacuanha gegen Amöbendysenterie.

Also muss ich zum Schluss bekennen, dass ich auf die Frage, ob die Ipecacuanhasäure bzw. Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae gegen tropische Amöbendysenterie specifisch wirkt, schweigen muss, weil ich keine Gelegenheit gehabt habe, mich damit zu beschäftigen. Aber ich hoffe in späterer Zeit, wenn ich nach meiner Heimat Japan zurückgekehrt sein werde Versäumtes nachholen zu können, und ich werde sehr erfreut sein, wenn inzwischen auch andere Autoren Versuche mit dieser Säure anstellten.

Es ist mir eine sehr angenehme Pflicht, Herrn Prof. R. KOBERT und seinem Assistenten Dr phil. P. HOFFMANN für ihre freundliche Hülfe bei Anfertigung der Arbeit meinen herzlichen Dank auszusprechen.

---

(1) BRAYTON BALL : Therapeut. Monatshefte, 1892, p. 612.

(2) R. RUGE : Therapeut. Monatshefte, 1901, p. 377.

(3) STRASSBURGER : Münchner medicin. Wochenschrift, 1902, p. 1493.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Iena.
Director : Professor Dr Kionka.

Ueber die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amide.

von

Dr med. PAUL HARRASS,
Appr. Arzt.

In seiner Arbeit : *Ueber die Wirkungsweise einiger aromatischer Amide und ihrer Beeinflussung durch Einführen der Methyl- oder Aethylgruppe*(1) kam Nebelthau zu dem Schlusse, dass « die primäre pharmakologische Wirkung eben dieser Amide alkoholartige Narkose » ist, was schon früher Gibbs und Reichert(2) für einige aliphatische Amide, nämlich für Acetamid, Butyramid und Propionamid nachgewiesen hatten. « Daneben macht sich, » wie Nebelthau mit Bezug auf die drei letzteren Amide in oben erwähnter Arbeit, S. 455, bemerkt « gelegentlich die krampferregende Wirkung des Ammoniakkomponenten geltend. »

Den zweiten Schluss, den N. aus seinen Versuchen zog, formulirt er folgendermassen : « Bei den im Ammoniakrest durch Alkoholradikale substituirten aromatischen Amiden kommen als Secundärwirkung an Warmblütern Aufregungszustände und Krämpfe zur Beobachtung, ähnlich wie nach NH_3-Vergiftung; die narkotische Wirkung kann dadurch völlig verdeckt oder aufgehoben erscheinen. » (Ebenda, S. 463.)

Da grössere Untersuchungsreihen in dieser Richtung aus späterer Zeit nicht vorliegen, so erschien es lohnend zu untersuchen ob und in

(1) Archiv für exper. Pathol. und Pharmakol. 36 Bd., 1895.

(2) Archiv für Anatomie und Physiolog. 1892, Suppl.-Bd.

wie weit sich die von NEBELTHAU und GIBBS und REICHERT gefundenen Thatsachen auf die Amide anderer Säuren der aliphatischen und aromatischen Reihe ausdehnen lassen, ferner festzustellen, ob bei den zuweilen in Erscheinung tretenden Krämpfen thatsächlich eine Ammoniakvergiftung als Ursache anzunehmen sei.

Zu diesem Zwecke wurde auf Veranlassung von Herrn Professor Dr KIONKA eine grössere Reihe von Versuchen angestellt, über die ich mir im folgenden Bericht zu erstatten erlaube.

I. — Eigene Versuche (Wirkung der Säure und Amide).

Als Versuchstiere kamen Frösche und Kaninchen zur Verwendung; die leichter wasserlöslichen Substanzen wurden den Tieren durch subkutane Injection einverleibt, unlösliche den Fröschen in Substanz in den Rückenlymphsack gebracht, dem Kaninchen in Form von Emulsionen mit Gummi arabicum per Schlundsonde in den Magen gegossen. Bei einer grösseren Reihe von Präparaten wurden die so gewonnenen Resultate durch Versuche mit Injection in die Jugularvene bei Kaninchen controlirt.

Die Untersuchung erstreckte sich in erster Linie auf die zu beobachtenden narkotischen und krampferregenden Wirkungen. Andere durch die Substanzen gesetzte Veränderungen, z. B. des Blutes u. a., sowie eventuell vorhandene örtliche Wirkungen, wurden, wenn sie sich der Beobachtung aufdrängten, wohl erwähnt, jedoch nicht genauer untersucht.

Zunächst erschien es wichtig, vor der Prüfung der pharmakologischen Wirkung der Amide, genau die Wirkungsweise der Säuren festzustellen, von denen sich erstere ableiten, um den eventuellen Einfluss des Säurekomponenten auf das Gesamtbild der Erscheinungen erkennen zu können.

A. Natronsalze der Säuren (1).

1. NATRIUM SALICYLICUM.

Nach den bisherigen Beobachtungen bewirkt Intoxication mit Acid. salicyl. beim Menschen Erbrechen, Bewusstlosigkeit, sensible Störungen, auch Coma, bei Tieren Convulsionen bis zu strychninartigem Tetanus (KOBERT), Störungen der Function der im Mittelhirn und Medulla oblongata gelegnen Centren, verbunden mit Krampfzuständen und beschleunigter, keuchender Respiration, schliesslich Collapserscheinungen und lähmungs-

(1) Statt der reinen Säuren mussten natürlich, um lokale Aetzwirkungen zu vermeiden, Neutralsalze genommen werden, und zwar wurden ausschliesslich Natronsalze verwandt.

artige Zustände, besonders der hinteren Extremitäten (SCHMIEDEBERG).

Nach NOTHNAGEL-ROSSBACH besteht die Wirkung beim Menschen in eingenommenem Kopf, mässigem Schweiss, Ohrensausen, Amblyopie, Herabsetzung der Temperatur, heftigem Zucken, auch Nierenreizung, keine Narkose; bei Tieren : verlangsamte Atmung, Pulsfrequenz, Sinken des Blutdrucks und der Temperatur; Dosis letalis 0,5 gr. pro Kilo Kaninchen, 0,1 gr. pro Kilo Hund. Krampfanfälle infolge von Respirationslähmung.

Auszug aus Protokoll 1—9; 12 und 15.

Bei meinen eigenen Versuchen sah ich nach subcutaner Injection von Natr. salicyl. beim *Frosch* in Dosen von 0,125—0,25 gr. in 25 % Lösung fast sofort eine augenfällige Abnahme der Atemfrequenz. Bald erfolgen nur noch in grossen Intervallen einige wenige Atemzüge, die Herzthätigkeit ist verlangsamt, active Bewegung selten und matt, die Reflexe werden schwächer und schwächer, schliesslich völlige Lähmung der Reflexe und Motilität. Die Herzaction ist sehr verlangsamt, dabei schwach und unausgiebig, die Ventrikel entleeren sich nicht mehr völlig bei der Systole; schliesslich nach 10—15 Min. Herzstillstand.

Dieselben Erscheinungen sah ich auch nach Injection von 0,04 gr. sbct. Ausserdem fand sich dabei eine eigentümliche tonische Contraction der Rumpfmuskulatur, so dass während ihrer Dauer Kreuzbein mit oberer Rückenfläche einen nach innen offenen Winkel von fast 90° bildete. Herzstillstand nach 80 Min.

Beim *Kaninchen* bewirkte die subcutane Injection von 1,0 gr. in 25 % Lösung anfangs Unruhe, Aufregung, beschleunigte Atmung. Später, nach etwa 30 Min. verhielt sich das Tier ganz ruhig, die Augen waren halb geschlossen, es schien zu schlafen.

Am nächsten Tage wurden demselben Tiere 2,0 gr. injicirt. Sofort zeigte sich lebhafte Unruhe, fliegender Atem. Schon nach 10 Min. starke klonische Krämpfe, sodass das Tier sich mehrfach überschlägt, Puls ca. 200 in der Minute, die Atmung wird allmählich langsamer, mehr und mehr dyspnoïsch. In kurzen Zwischenräumen folgen sich die Krampfanfälle. Bei einem matten Gehversuch scheint der rechte Hinterfuss gelähmt. Bald fällt das Tier zur Seite oder liegt regungslos platt auf dem Bauch mit schlaff ausgestreckten Läufen. Die Herzaction ist jagend, Streckkrämpfe, Zittern der Glieder und des Kopfes, Nystagmus. Nach 125 Min. Tod unter kurzem Streckkrampf.

Sectionsbefund : Alte subpleurale Hämorrhagie in der rechten Lunge, strichförmige Blutungen in der Magenschleimhaut. Beginnende Nephritis. Schleimig-eitrige Massen im Kehlkopf. Deutliche Läppchenzeichnung der Leber.

Während beim Frosche also neben der Herzgiftwirkung in erster Linie die Narkose das Bild beherrscht und die Krämpfe nur hin und wieder als wenig manifeste Nebenerscheinung zu Tage treten, sind es beim Kaninchen neben der Dyspnoe und Herzgiftwirkung vor allem die kolossalen Krämpfe, die den Charakter des Gesamtbildes bestimmen, und vor denen die nur andeutungsweise vorhandene Narkose in den Hintergrund tritt.

2. NATRIUM CINNAMYLICUM.

Auszug aus Protokoll 10; 11; 13—16; 18.

Nach Injection von 0,06—0,1 gr. Natr. cinnamyl. in 2 % Lösung in den Lymphsack des *Frosches* verlor dieser sofort seine gewöhnliche Haltung, lag platt auf dem Bauche zu Boden, die Atmung wurde langsamer und hörte bald gänzlich auf. Die Reflexe waren wenig abgeschwächt, dagegen trat fortschreitende Parese bis zu fast völliger Lähmung ein. Das Tier verharrte unbeweglich in Rückenlage und antwortete nur auf stärkste sensible Reize mit ganz schwacher und matter motorischer Reaction. Die Herzaction ist beträchtlich verlangsamt, ohne jedoch an Kraft und Ausgiebigkeit einzubüssen. Nach 15—70 Min. Herzstillstand.

Bei geringeren Dosen von 0,02—0,04 gr. erscheinen alle Symptome stark abgeschwächt, die Tiere erholen sich ziemlich rasch wieder.

Bei Injection von 0,05 gr. Natr. cinnamyl. sah ich einmal neben den erwähnten Erscheinungen der fast völligen Lähmung etc. bei Berührung Krämpfe in Rumpf und Extremitäten auftreten, sowie einen eigentümlichen reflectorischen Krampfzustand, der, stets in völlig gleicher Weise wiederkehrend, der Kürze halber mit dem Namen *Kiefersperre* bezeichnet werden soll. Meist bei einer Berührung, z. B. Kneifen der Beine, wird mit deutlich hörbarem Knall der Mund weit geöffnet, ein Bild, das an das Gähnen der Säuger erinnert. In dieser Stellung verharrt während einiger Secunden der Unterkiefer fest, sodass man meist an ihm mit der Pincette den Vorderteil des Tieres heben kann, ohne dass der Mund sich schliesst. Endlich schlagen die Kiefer mit hörbarem Geräusch wieder zusammen. Ich erwähne dieses Bild, weil ich es sonst nirgends beschrieben fand, vermag ihm aber, wie wir sehen werden, eine besondere spezifische Bedeutung nicht beizumessen.

Einem *Kaninchen*, 2190 gr. schwer, wurden 3,0 gr. Natr. cinnamyl. in Emulsion in den Magen gegossen. Nach ca. 2 1/2 Std. war das Tier dösig, benommen, der Gang schien unsicher, bald fiel es in Schlaf, aus dem es erst in ca. 5/4 Std. anscheinend ganz munter erwachte.

Demselben Tiere wurden am nächsten Tage 5,0 gr. Natr. cinnamyl. in den Magen gegossen. Sofort trat etwas keuchende Respiration auf, das Tier sitzt nicht mehr gekauert, sondern liegt platt auf dem Bauche. Atmung anfangs 116, bald normal, Puls ca. 244 in der Minute. Beim Gehversuche schwankt es, fällt schliesslich und bleibt auf der Seite liegen. Reflexe und Sensibilität sind herabgesetzt, Zittern im Körper. Nach 5/4 Std. scheint das Tier fast völlig gelähmt, das Zittern besteht fort, besonders in den Füssen. Die Respiration ist jetzt normal, Puls 150—160. Die Muskeln sind rigide, endlich tonische Contraction der Vorderarmbeuger. Tod über Nacht.

Section : Schleimige Massen im Kehlkopf. Zahlreiche subpleurale Blutungen. Im Myocard und in der Spitze des linken hinteren Papillarmuskels weisse, harte Stellen. In der Magenschleimhaut zwei flache Ulcera, Hämorrhagien. Im Omentum majus wallnussgrosser Abscess. Leberläppchen deutlich, beginnende Nephritis. Alte Bisswunde und Abscess in der Hodengegend.

Die Wirkung der Zimtsäure auf den Frosch ist also eine beträchtlich schwächere als die der Salicylsäure; die Reflexe sind nur etwas verlangsamt, die motorische Lähmung ist keine so vollkommene. Zudem fehlt

der Zimtsäure die bei Salicylsäurevergiftung so augenfällige Herzgiftwirkung. Beim Kaninchen zeigt sich die Zimtsäure im Gegensatz zur Salicylsäure von weniger starkem Einfluss auf Respiration und Herz. Statt der Krämpfe finden wir hier nur lebhaftes Zittern, dagegen bedingen die fast völlige sensible, motorische und Reflexlähmung eine starke Narkose. Die vor der Lähmung bestehende deutliche Ataxie nach Zimtsäurevergiftung sahen wir nach den Salicylsäureinjectionen ebenfalls nicht auftreten.

3. Natrium valerianicum.

Von bisherigen Untersuchungen über die Wirkung der Baldriansäure sind die Mayer's(1) zu erwähnen. Er sah beim Kaninchen Mattigkeit, bei Hunden und Katzen Schläfrigkeit und Somnolenz auftreten.

Auszug aus Protokoll 35; 36; 40; 42; 44; 48; 137; 138; 143; 151—153.

Vom Natr. valerianicum bewirken Dosen von 0,1—0,2 gr. in 10 % Lösung dem *Frosch* in den Lymphsack gespritzt, verlangsamte. unregelmässige Atmung, Mattigkeit, sodass er sich aus der Rückenlage nicht mehr erheben kann, Fehlen spontaner Bewegung. Gaben von 0,5 gr. in 20 % Lösung bewirkten Erlöschen der Reflexe, Fehlen der Atmung, starke Parese, auch völlige Lähmung, Kiefersperre. Nach etwa 30 Min. stellten sich wieder schwache Reflexe und seltene, matte Spontanbewegungen ein, während die indessen langsam schwächer werdende Herzaction in Herzstillstand überging.

Beim *Kaninchen* erzeugten Dosen von 2,0—5,0 gr. Natr. valer. in 20 %—25 % Lösung sbct. injicirt, eine Pulsfrequenz von ca. 280 und lebhafte Reflexe.

Sodann wurden einem Kaninchen von 2075 gr. Gewicht langsam 5,0 gr. Natr. valer. in 40 % Lösung in die Vena jugularis injicirt. Sofort trat heftiges Zittern auf, anscheinend auch klonische Krämpfe, was nicht sicher zu entscheiden war, da der Tod eintrat, bevor das Tier abgebunden werden konnte. Section ohne Besonderes.

Einem anderen Kaninchen von 1935 gr. Gewicht wurden 2,5 gr. Natr. valerian. in 25 % Lösung in die Jugularis injicirt. Alsbald nach dem Abbinden zeigte sich schwankender Gang, die Füsse rutschten dem Tier beim Gehversuch aus, Puls- und Atemfrequenz etwas gesteigert, ebenso die Reflexe. Zittern, Mattigkeit, lässt sich ohne Widerstand von Platz zu Platze heben. Nach 1 Std. wieder ziemlich normal, noch leises Zittern.

Die Baldriansäure erweist sich also für den Frosch als deutlich wirksam. Von Krampferscheinungen trat nur Kiefersperre auf, die Lähmungserscheinungen dagegen waren beträchtlich, doch ist die Deutung der letzteren, wie unten näher besprochen wird, nicht ohne Schwierigkeiten.

Die Wirkung der Baldriansäure auf das Kaninchen ist eine wenig

(1) Cf. Heinrich Mayer; Arch. f. e. Path. u. Pharmakol., 21 Bd., S. 134.

intensive; immerhin ist die auftretende Parese bemerkenswert, neben ihr Ataxie, Zittern, Reflexsteigerung und Zunahme der Puls- u. Atemfrequenz.

4. Natrium lacticum.

Als weitere, zwar nicht den Fettsäuren selbst, jedoch den ihnen nahe stehenden Oxyfettsäuren entstammende Producte kam eine Reihe Abkömmlinge der Milchsäure zur Untersuchung, und zwar zunächst das einfache Natronsalz derselben.

Dasselbe ist bekanntlich eine leicht gelblich gefärbte Flüssigkeit von Sirupconsistenz, leicht löslich in H_2O.

Von der Michsäure wird angegeben, dass sie im Thierkörper schnell zu kohlensaurem Alkali verbrannt wird (Nothnagel-Rossbach). Mayer (cf. oben) sah von ihr bei Kaninchen, Hunden und Katzen keine Wirkung ausser höchstens Erbrechen bei den dazu fähigen Tieren.

Auszug aus Protokoll 105—110; 132; 135.

Natrium lacticum bewirkte beim *Frosch*, in Dosen von 0,5—0.75 in 50 % Lösung sbct. injicirt, sofortiges Aufhören der Atmung, Reflexe und Spontanbewegung. Die Augen sind geschlossen, das Tier liegt wie tot. Nach wenigen Secunden tritt lebhaftes Muskelflimmern ein, auch leichte Zuckungen und choreïforme Bewegungen der Finger und Zehen. Zuweilen springt der Frosch einmal hoch in die Luft, um sofort wieder in die frühere Benommenheit zu versinken. Selten kriecht er auch wenige cm. fort, doch lässt er sich ohne Widerstand in Rückenlage bringen. Die Sensibilität scheint gänzlich zu fehlen; das Abtragen des Kreuzbeins wird ohne jedes Sträuben ertragen. Zuweilen erfolgt kräftiges Ausschlagen der Beine. Es handelt sich also durchaus nicht um eine motorische Lähmung, sondern vielmehr um einen Zustand schwerer Benommenheit. Hin und wieder treten auch tetanische Streckungen der Extremitäten auf.

Nach subcutaner sowie intravenöser Injection von 2,5 Natr. lacticum in 50 % Lösung sah ich beim *Kaninchen* ausser einer leichten Vermehrung der Respirationsfrequenz weitere Erscheinungen nicht auftreten.

Im Gegensatze zu den Salzen der drei vorher besprochnen Säuren hat also das Natr. lactic. auf den Frosch keine rein motorisch lähmende Wirkung, sondern es erzeugt einen comatösen Zustand mit Lähmung der Sensibilität und Reflexe. Ausgesprochne Krämpfe sind nicht regelmässig, dagegen Muskelflimmern und leichte Zuckungen.

In seiner Wirkung auf das Kaninchen hat das milchsaure Natron mit dem baldriansauren die geringe Intensität sowie Steigerung der Atemfrequenz gemein. Das Fehlen aller Krampferscheinungen setzt das Natr. lactic. in Gegensatz zu den drei andern Salzen.

5. Natrium aceticum.

Als Folge der Essigsäurevergiftung sah man beim Menschen Somnolenz (Nothnagel-Rossbach), Erbrechen und Zuckungen (Kobert; bei

Tieren beschleunigte, krampfhafte Atmung, tetanische Krämpfe bei Hautreizen (NOTHNAGEL-ROSSBACH), Kolik, Schwanken, Lähmung der Beine, Blutharnen, Lungenödem (KOBERT nach FROHNER). MAYER sah bei seinen Versuchen keine Wirkung. Dosis letalis ist nach KOBERT für den Pflanzenfresser 0,49 gr. pro Kilogr.

Auszug aus Protokoll 100; 101; 103; 104; 111; 112; 130; 133.

Die Wirkung des Natr. acetic. auf den *Frosch* ist der des Natr. lactic. sehr ähnlich. Nach subcutaner Injection von 0,3—0,75 gr. traten fast sofort Muskelflimmern und leichte Zuckungen auf; die Atmung fehlte die Augen waren meist geschlossen, Reflexe nicht zu erzielen. Spontanbewegungen waren äusserst selten, dann aber meist kräftig, die Sensibilität erloschen. Bei Injection von 0,5 gr. sah ich einmal am nächsten Morgen nach der Injection starke Krämpfe auftreten. Das linke Bein war tonisch gestreckt, das rechte krampfhaft angezogen, die Arme fest an die Brust gepresst, der Rumpf des auf dem Rücken liegenden Tieres nach oben gebogen, die Zehen gespreizt, die Atmung fehlte. Vor dem Krampfe kroch der Frosch matt weiter, nach dem Krampfe atmete er wieder, die Reflexe fehlten. Nach wenigen Stunden lag er wie tot, doch war die Herzaction noch kräftig. Nachmittags tot gefunden.

Bei einem 2560 gr. schweren *Kaninchen* sah ich nach subcutaner Injection von 5,0 gr. Natr. acetic. in 50 % Lösung Steigerung der Puls- und Atemfrequenz. Nach Einlauf von 2,0 gr. in 20 % Lösung in die Jugularis trat Zittern ein. Die Vermehrung der Puls- und Atemfrequenz war weniger ausgesprochen, als nach subcutaner Darreichung.

Die Uebereinstimmung der Wirkung des essigsauren und milchsauren Natrons bezieht sich also nicht nur auf den Kaltblüter, sondern auch auf das Kaninchen. Auf letzteres wirkt übrigens das baldriansaure Natrium ebenfalls ganz ähnlich : Steigerung der Puls- und Atemfrequenz nach subcutaner, ausserdem Zittern nach intravenöser Injection. Ob es sich bei den Erscheinungen, die Natr. valerianic. beim Frosch hervorrief, ebenfalls um einen comatösen Zustand(1) und nicht um motorische Lähmung handelte, war nicht mit Bestimmtheit zu entscheiden, doch wird die erstere Annahme durch die Analogie der Wirkung der beiden anderen Fettsäuren wahrscheinlich gemacht.

6. VALERMENTHYLESTER (2).

Ich versuchte nun ferner, mir Klarheit über die Wirkung der Baldriansäure zu verschaffen, indem ich ein weiteres Baldrianpräparat in

(1) Mit dem Ausdruck « Coma, comatöser Zustand » will ich nur den Gegensatz zur Paralyse oder Parese, zur Lähmung rein motorischer Bahnen oder Centren bezeichnen. Es scheint sich hier vielmehr um einen Zustand der Benommenheit, vielleicht einer Lähmung associativer Bahnen oder Centren zu handeln.

(2) Valermenthylester sowie die übrigen, im Handel nicht käuflichen Präparate wurden in liebenswürdiger Weise von den Farbwerken Meister, Lucius & Brüning in Höchst a/M. zur Verfügung gestellt.

Anwendung brachte, den Valermenthylester. Da der Menthylgruppe in derartige Verbindungen eine wesentliche pharmakologische Wirkung nicht zukommt, erschien das Präparat zur Untersuchung geeignet.

Valeriansäurementhylester ist eine farblose Flüssigkeit, unlöslich in Wasser, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln. Sp. 150° bei 12 mm. Druck.

Auszug aus Protokoll 94—98; 102; 113; 123; 129; 131.

Ich spritzte *Fröschen* Dosen von 0,2—0,75 c.c. in den Lymphsack und sah folgendes Bild. Nach kurzer Zeit der Unruhe und lebhaften Umherspringens bei gesteigerten Reflexen werden letztere allmählich schwächer, der Frosch wird mehr und mehr matt und benommen, Spontanbewegung langsam und selten, die Atmung schwach. Das Tier bleibt, ohne sich zu rühren, in Rückenlage, obwohl es starkes Kneifen noch mit kräftigem Ausschlagen der Beine beantwortet. Selbständige Bewegungen hören schliesslich ganz auf, obwohl die motorische Kraft erhalten ist; auch die Sensibilität erscheint herabgesetzt, denn nur die stärksten, oft gehäuften Reize bewirken eine, dann allerdings *kräftige motorische Reaction*. Die Augen sind geschlossen, die Herzaction ist langsam und unausgiebig. Einmal sah ich ca. 7 Std. nach Injection von 2 c.c. mehrfache Streckkrämpfe und klonische Zuckungen der Extremitäten.

Das ganze Bild macht den Eindruck eines Zustandes schwerster Benommenheit und nicht eigentlicher motorischer Paralyse.

Bei einem *Kaninchen* von 2495 gr. Gewicht machte die subcutane Injection von 3,0 c.c. Valermenthylester ausser einer gewissen Erregung und Unruhe keine Erscheinungen.

Die intravenöse Injection von 1,5 c.c. bei demselben Tiere machte zunächst sofort eine sehr hochgradige Dyspnoe, wobei Puls- und Atemfrequenz herabgesetzt war. Deutlicher Pfefferminzgeruch der Expirationsluft. Das Tier ist sehr matt, die Reflexe normal. Nach ca. 1 1/2 Std. leichtes Schwanken beim Gehen, das bald in stärkere Ataxie übergeht. Nach 2 Std. lässt sich das Tier auf die Seite legen, die Augen sind halb geschlossen. Die Atmung ist noch dyspnoïsch, die Frequenz normal, 60—68 in der Minute. Die spontanen Bewegungen sind sehr selten und matt und fehlen schliesslich ganz. Die Dyspnoe nimmt langsam ab. Einige Stunden später wurde das Tier tot gefunden.

Section : Die Lungen sehr blutreich, enthalten weisse schaumige Flüssigkeit. In der Nase ist Blut. In Leber und Nieren starke Stauung. Todesursache : Lungenödem.

Beide Baldrianpräparate, das Natronsalz und der Menthylester haben also gemeinsam in ihrer Wirkung bei intravenöser Injection die Hemmung der Motilität, die Ataxie, die toxische Wirkung auf die Respiration, die sich beim Natronsalz als Steigerung der Atemfrequenz, bei dem Ester als schwere Dyspnoe (Lungenödem) kundgiebt. Nach Darreichung von Natr. lactic. und acetic. fand sich nur die Steigerung der Puls- und Atemfrequenz, bei letzterem auch Zittern, wie es nach intravenöser Injection von Natrium valerianicum ebenfalls auftrat.

7. Natrium benzoïcum.

Als letztes der von mir untersuchten Natronsalze habe ich noch das Natrium benzoïcum zu erwähnen. Ich führe es, obwohl es zur aromatischen Gruppe gehört, erst an dieser Stelle an, weil es in seiner Wirkung den fettsauren Salzen näher steht als denen der aromatischen Säuren.

Von der Benzoësäure wird berichtet, dass sie beim Kaltblüter Muskelzucken, Tetanus, Abnahme der Reflexe, beim Warmblüter Zittern, Ataxie, Convulsionen, Paralyse bewirke; Puls und Atmung ist anfangs beschleunigt, dann verlangsamt (Nothnagel u. Rossbach).

Ich spritzte das Natr. benz. in 20 % Lösung in Dosen von 0,2—0,5 gr. in den Lymphsack eines *Frosches*. Der Effect war eine zunehmende Benommenheit; das Tier bleibt, obwohl kräftiger Bewegungen sehr wohl fähig, regungslos in Rückenlage, Atmung und Reflexe sind schwach, die Augen, von der Lidmembran bedeckt, werden bei Berührung nicht eingezogen. Die Erscheinungen steigern sich mit der Zeit; Atmung, Reflexe und Bewegung fehlen nach den grösseren Dosen ganz, sodass das Tier tot zu sein schiene, wenn nicht das Herz noch kräftig schlüge. Allmählich kehren schwache Atmung, Reflexe und Bewegung wieder, doch stirbt das Tier nach mehreren Stunden. Bei den kleineren Dosen geht die Reflexlähmung im Laufe mehrerer Stunden allmählich in Steigerung über; erst treten leichte Reflexkrämpfe, Kiefersperre auf, und wenn dann das Tier nicht indessen starb, sah ich genau wie bei NH_3-Vergiftung kolossale tetanische Reflexkrämpfe auftreten, die sich in klonischen Zuckungen lösten. Nach dem Anfall sind die Reflexe schwach, es ist für einige Zeit kein weitrer Anfall mehr auszulösen, bis sich die erschöpften Nerven erholt haben. Alle Tiere starben.

Wie bereits erwähnt, machte hier das Bild der Lähmung, gleich dem nach Vergiftung mit den fettsauren Salzen auftretenden, einen ganz anderen Eindruck als die Lähmung nach Darreichung der anderen aromatischen Säuren. Während bei letzteren die Bewegungen sichtlich matt und matter wurden und die Parese schliesslich zur völligen Paralyse anwuchs, trat bei ersteren die stetig wachsende Bewusstseinsstörung in den Vordergrund, bei der die Bewegungen nicht so sehr viel schwächer wurden, als vielmehr seltener, um schliesslich ebenfalls gänzlich auszubleiben.

Die nach Eingabe der verschiedenen Säuren auftretenden Krämpfe waren im wesentlichen unter sich ähnlich; jedenfalls liess sich nichts für diese oder jene Gruppe typisches, characteristisches herausfinden. Interessant war aber das Bild des kolossalen reflectorischen Tetanus, das ich nach Injection von 0,2 gr. Natr. benzoïc. sah, und welches das Bild der Ammoniakkrämpfe so täuschend kopirte. Es lehrt uns, vorsichtig mit der Diagnose Ammoniakkrämpfe zu sein, bevor positive Beweise hierfür erbracht sind.

Meine Versuche am *Kaninchen* mit Natr. benz. begann ich mit subcutaner Injection von 2,5—5,0 gr. in 25 % bez. 40 % Lösung. Der Effect bestand auch bei kleineren Tieren von 1600—1800 gr. Gewicht nur in mehr oder weniger grosser Steigerung der Puls- und Atemfrequenz; bei der Dosis von 5,0 gr. trat Unruhe, auch ein einmaliger kurzer klonischer Krampfanfall auf. Nach mehreren Stunden fand ich das Tier tot in Krampfstellung.

4,0—5,0 gr. Natr. benz., in die Vena jugularis des Kaninchens gespritzt, bewirkten nur eine leichte Steigerung der Puls- und Atemfrequenz, auch Zittern und eine geringe Benommenheit oder Schläfrigkeit habe ich einmal gesehen.

ZUSAMMENFASSUNG.

Wenn wir die gefundenen Resultate noch einmal überblicken, so ergiebt sich für den *Kaltblüter* eine gewisse Uebereinstimmung in der Wirkung der untersuchten Fettsäuren und der Benzoësäure einerseits, der übrigen aromatischen Säuren andrerseits. Die Wirkung der erstgenannten charakterisirt sich vor allem durch einen Zustand wachsender Bewusstseinsstörung, zunehmender Benommenheit, die sich bis zu völligem Verschwinden jeder gewollten Lebensäusserung steigern kann. Auch Atmung und Reflexe sind in diesem Stadium der Vergiftung geschädigt oder fehlen ganz. Daneben finden sich Krampferscheinungen, die in ihrer Intensität zwischen Muskelflimmern, leichten Zuckungen, Kiefersperre und gewaltigem Tetanus schwanken, in Bezug auf das Stadium der Vergiftung sich verschieden verhalten und grösstenteils reflectorisch ausgelöst zu sein scheinen.

Andrerseits characterisirt sich die Wirkung der Salicyl- und Zimtsäure auf den Frosch durch zunehmende centrale Lähmung der Motilität, der Reflexe, der Atmung und des Herzens, wobei bei der Salicylsäure die Herzgiftwirkung stark im Vordergrunde steht.

Die hie und da auftretenden Krämpfe sind bei der Zimtsäurevergiftung deutlich reflectorisch ausgelöst, während dieser Ursprung für die geringeren Krämpfe der Salicylsäure sich nicht nachweisen lässt.

Für das *Kaninchen* erweisen sich die Fettsäuren und die Benzoësäure wenig wirksam. Neben der häufig auftretenden Respirationsstörung, die sich als leichte Steigerung der Atemfrequenz oder als Dyspnoë manifestirt, findet sich meist Zittern, Ataxie, auch leichte Krämpfe. Die Baldriansäure bewirkt zudem noch eine Schwächung auf motorischem Gebiet, die sich zuweilen (nach Einspritzung von Valermenthylester in die Jugularis) bis zu fast gänzlichem Verschwinden spontaner Bewegung steigert.

Dieselben Wirkungen hat auch die Salicyl- und Zimtsäure. Zu ihnen kommt für die Zimtsäure noch Herabsetzung der Reflexe und Sensibilität und motorische Lähmung, die bei der Salicylsäurevergiftung durch die kolossalen Krämpfe verdeckt wird.

B. Säureamide.

Von den Amiden, sowie äthylirten und methylirten Amiden habe ich folgende untersucht : Salicylamid, Salicyläthylamid und dessen Natronsalz, Salicyl- und Methylsalicylsäurediäthylamid; Zimtsäureamid und Zimtsäurediäthylamid; salzsaures Amidobenzoësäurediäthylamid; Valeriansäureamid, Valeräthylamid, Valerdiäthyl- und dimethylamid, Valermenthylamid; Milchsäureamid, Milchsäurediäthyl-, dimethyl- u. diamylamid; Toluolsulfonsäurediathylämid.

1. Salicylsäureamide.

Ich beginne wiederum mit den der Salicylsäure entstammenden Präparaten, und zwar mit

a) *Salicylamid.*

Das Salicylamid, $C_6H_4(OH)-C\langle{}^{O}_{NH_2}$, feine rötlich-gelbe Nadeln, Schmelzpunkt 138°, löslich in Alkalien, etwas in kaltem, leichter in heissem Wasser, leicht in Alcohol, Aether, Aceton, etc.; kalt schwer, warm leichter löslich in Olivenöl.

Auszug aus Protokoll 39 ; 43 ; 55 ; 46 ; 47.

Ich brachte zunächst dem *Frosche* 0,1 gr. des fast gänzlich unlöslichen Körpers in Substanz in den Rückenlymphsack. Nach ca. 16 Std. (am nächsten Morgen) war das Tier total gelähmt, die Reflexe fehlten, zuweilen einige unregelmässige Atemzüge, das Herz schlug noch 3 Std. Darauf injicirte ich einem Frosch 0.015 gr. Salicylamid in 0,5 % Lösung in den Lymphsack. Sofort wurde die Atmung schwächer, das Tier blieb in Rückenlage; nach 20 Min. war es völlig gelähmt, auch die Reflexe waren schwächer, bis sie fast ganz erloschen. Allmählich liess auch die Herzthätigkeit nach. Die Nerven waren electrisch erregbar.

Ein *Kaninchen* von 2250 gr. Gewicht lag nach Eingiessung von 5,0 gr. Salicylamid in den Magen bald regungslos auf der Seite, Corneal- und Pupillarreflex fehlten, sonstige Reflexe vorhanden. Nach ca. 30 Min. lässt sich das Tier in jede Stellung bringen, macht nur noch matte Bewegungen mit dem Kopfe. Auf tiefe Nadelstiche reagiert es nicht. Die Muskeln haben einen starken Tonus, die Hinterpfoten sind steif ausgestreckt, die Vorderpfoten straff gespannt, zittern zuweilen. Die Atmung wird oberflächlich, wenig beschleunigt; Bauch und Rücken sind bretthart gespannt. Nach 3 Std. getötet.

Section : Subpleurale Blutungen, seröser Erguss ins Pericard. Stauungsleber.

Es unterscheidet sich also die Wirkung des Salicylamids von der des Natr. salicyl. auf den Frosch dadurch, dass bei ersterem Herz u. Atmung relativ lange sufficient bleiben. Beide bewirken Abnahme, bez. Lähmung der Reflexe und Motilität.

Beim Kaninchen schwinden nach Injection des Salicylamid die beim Natronsalz so gewaltigen klonisch-tonischen Krämpfe bis zu schwachem

Zittern und gesteigertem Muskeltonus. Um so deutlicher tritt daher die Narkose in Erscheinung mit völliger sensibler und motorischer Lähmung, während die Reflexe erhalten bleiben.

B) *Salicyläthylamid.*

Vom Aethylamid der Salicylsäure standen mir zwei Präparate zur Verfügung, nämlich das ganz unlösliche Salicyläthylamid, das dem *Frosch* in Dosen von 0,1 gr. in Substanz in den Lymphsack geschoben werden musste, und das leicht lösliche Natronsalz derselben, das in Gaben von 0,01 gr. in 10 % Lösung sbct. injicirt wurde. Natürlich waren von ersterem weit grössere Gaben notwendig, da es, wie ich mich nach dem Tode des Frosches überzeugte nur zum kleinsten Teil resorbirt wurde.

Das Salicyläthylamid $C_6H_4(OH)CONH(C_2H_5)$ ist ein weisses Pulver Sp. 65°, leicht löslich in Alcohol und Aether, schwer in Wasser, während das Natronsalz gut wasserlöslich ist.

Auszug aus Protokoll 140; 142; 146; 148 und 19; 20; 23; 24; 26.

Die Wirkung beider Präparate ist fast die gleiche. Bei anfangs gesteigerten Reflexen trat beim *Frosch* Kiefersperre ein, ferner Krämpfe der Rumpfmuskulatur, krampfhaftes Ausschlagen der Beine mit Lidschluss; das Tier wird bald matter, erhebt sich nur mühsam aus der Rückenlage; endlich schlagen die Versuche, sich zu erheben, ganz fehl. Die Reflexe nehmen ab, die Krämpfe fehlen jetzt, lange Atempausen treten ein, oder die Atmung fehlt ganz. Sensibilität ist erloschen, und schliesslich tritt auch völlige centrale schlaffe motorische Lähmung ein. Während sich die mit dem einfachen Salicyläthylamid behandelten Tiere langsam erholen, gehen die anderen, wohl infolge der langsam immer fortdauernden Resorption des Natronsalzes des Salicyläthylamids zu Grunde.

Zu bemerken wäre noch, dass die Krämpfe ausblieben, wenn ich 0,025 gr. des Natronsalzes in 1/4-stündigen Pausen in Dosen von je 0,005 gr. dem Frosch injicirte, während die sonstigen Erscheinungen die gleichen waren.

Auch auf das *Kaninchen* haben beide homologe Substanzen die gleiche Wirkung; nur ist das Salicyläthylamid, das in Dosen von 4 gr. per os gegeben wurde, weit schwächer wirksam als sein Natronsalz, eine Differenz, die offenbar in den verschiedenen Resorptionsbedingungen der beiden Darreichungsweisen ihre Erklärung findet. Das Gewicht jedes der beiden Tiere betrug ca. 1850 gr.

Bei dem Natronsalz zeigte sich nun zuerst Ataxie, besonders des Hinterteils, taumelnder, schwankender Gang, der bei dem einfachen Salicyläthylamid fehlte. Beider Wirkung eigen ist die bald auftretende Mattigkeit, die wiederum am stärksten und zuerst das Hinterteil befällt. Das Tier kriecht nur mehr, das Hinterteil fällt zur Seite, die Vorderpfoten rutschen nach vorn. Bald lässt sich das Tier in jede Lage bringen; die Lähmung ist bei dem einen vollständig, bei dem anderen fast völlig. Reflexe, Atmung und Sensibilität bleiben intact. Später traten bei dem mit reinem Salicyläthylamid behandelten Tiere noch Zittern und Muskelwogen auf. Beide Tiere erholten sich relativ schnell.

c) *Salicyldiäthylamid.*

Auch vom Diäthylamid der Salicylsäure standen mir 2 Präparate zu Gebote, das Diäthylamid der einfachen Salicylsäure und das der Methyl-salicylsäure.

Salicyldiäthylamid $C_6H_4(OH)C\langle{}^{O}_{N(C_2H_5)_2}$ ist ein weisses Pulver, dessen Fp. bei 102—103° liegt, schwer löslich in H_2O, aus diesem auskrystallisirbar, leicht löslich in Alkohol.

Methylsalicylsäurediäthylamid $C_6H_4\langle{}^{OCH_3}_{C\langle{}^{O}_{N(C_2H_5)_2}}$ leicht zerfliessende Krystalle, schwer löslich in H_2O, leicht in heissem Alcohol. Sp. 185° bei 20 mm. Druck.

Nach Nebelthaus Behauptung ist der Gehalt des Säurekomponenten aromatischer Amide an Methyl- oder Aethylgruppen ohne wesentlichen Einfluss auf die Wirkung. Diese Beobachtung wird auch durch meine Versuche bestätigt.

Auszug aus Protokoll 22; 25; 87; 90; 92; 145; 154; 155 und 31; 33; 37; 83.

Injicirte ich einem *Frosch* von einer der beiden Substanzen 0 01 gr. in 1—2°/o Lösung, so sah ich folgendes: Der Frosch wird bald matt und kraftlos, sitzt nicht mehr aufrecht, sondern liegt platt zu Boden. Die Atmung wird leise und langsam und hört bald ganz auf; ebenso schwinden allmählich die Reflexe, die Sensibilität scheint zu erlöschen, jede Bewegung fehlt. Dazu kommt nach Injection des Methylsalicylsäurediäthylamids noch Kiefersperre. Nach wenigen Stunden haben sich die Tiere erholt.

Für die Wirkung auf das *Kaninchen* ist zu bemerken, dass das Diäthylamid der methylirten Salicylsäure wesentlich stärker wirkt, als das der einfachen; 1,5—2,0 gr. von ersterem in den Magen gegossen haben ungefähr die gleiche Wirkung wie 5,0 gr. von letzterem bei gleicher Applikationsweise: Das Tier wird unruhig, horcht in die Luft, springt an den Wänden hoch, macht wunderliche Sätze. Puls und Atmung ist beschleunigt, die Ohrgefässe von wechselnder Füllung. Nach längrer Zeit tritt Ataxie auf, starkes Schwanken, das Tier sucht Stützpunkt an der Wand des Käfigs. Bald setzen nun Krampferscheinungen ein, krampfhafte Sprünge, Tonus der Nackenmuskulatur zieht den Kopf nach hinten. Ganz plötzlich erfolgen nun kolossale klonische Krämpfe die das Tier umherschleudern, dass mehrere Rippen fracturiren.

Diese Krämpfe waren, obschon auch vorhanden, bei dem Methylsalicyldiäthylamid nicht so eminent stark ausgeprägt, als bei dem der einfachen Salicylsäure, während bei ersterem mehr die tetanischen Krämpfe, die auch bei letzterem nicht fehlten, mehr in den Vordergrund traten. Ein Streckkrampf folgte dem anderen, die wunderlichsten Stellungen wurden geschaffen; dabei bestand Nystagmus und schnarchende, dyspnoïsche Respiration. Im Krampf erfolgte der Tod.

Section des mit Methylsalicylsäurediäthylamid behandelten Tieres: Zahlreiche subpleurale Blutungen in der Lunge. Mesenterialgefässe stark gefüllt. In der Magenschleimhaut und in den Nieren zahlreiche punktförmige Blutungen.

Section des mit Salicyldiäthylamid behandelten Tieres : Schaumige Flüssigkeit in Larynx und Trachea. Alte subpleurale Hämorrhagien. In Leber und Nieren Stauung. Mehrere Rippenfracturen.

Ein Rückblick auf die bisherigen Versuche lehrt uns, dass die verwandten Salicylsäurepräparate, einschliesslich des Natrium salicyl., fast ganz gleiche Wirkung auf den Kaltblüter haben, abgesehen von Differenzen der Intensität. Eine kleine Ausnahme machen die einfach äthylirten Amide, bei denen dem Stadium der Reflexlähmung ein kurzes Stadium der Reflexsteigerung und Reflexkrämpfe vorausgeht. Krämpfe fehlen nach Eingabe von Salicylamid und Salicyldiäthylamid. Die Herzgiftwirkung der Salicylsäure scheint bei allen ihren Amiden abgeschwächt zu sein. Die Sensibilität ist in Anbetracht der motorischen Lähmungserscheinungen oft nicht sicher zu prüfen. Ueber sie wurde nur berichtet, soweit sich sichere Anhaltspunkte finden liessen.

Somit ergiebt sich als die allen Präparaten eigene Hauptwirkung centrale, motorische Lähmung, Lähmung der Reflexe, Atmung und, soweit festzustellen war, der Sensibilität. Dazu kommen für die Mehrzahl noch Krämpfe.

Nach ihrer Wirkung auf den Warmblüter lässt sich diese Einheitlichkeit der Salicylpräparate nicht in gleichem Masse behaupten. Im wesentlichen gruppiren sich das Salicylamid und das Aethylamid einerseits und das Natr. salicyl. und das Diäthylamid der Salicyl- und Methylsalicylsäure andrerseits zusammen.

Centrale motorische Lähmung bei intacten Reflexen, wenig veränderter Atmung ist die Hauptwirkung der ersten Gruppe. Daneben kommt hie und da Ataxie, Zittern und Muskeltonus vor. Das Salicylamid scheint auch die Sensibilität zu lähmen, wie es sich überhaupt als das wirksamere erweist.

Bei der zweiten Gruppe wird die lähmende Wirkung durch die mächtigen Krämpfe völlig verdeckt. Es ist interessant, dass diese kolossalen Krämpfe der Salicylsäure, die sich beim Salicylamid und Aethylamid höchstens als Zittern andeuten, bei den Diäthylamiden in so gewaltigem Umfang sich wieder geltend machen, ebenso wie die Unruhe, die Dyspnoe, Puls- und Atemfrequenz. Die Ataxie, welche die Diäthylamide bewirkten, ist mir beim Natronsalz nicht aufgefallen.

2. Amide der Zimtsäure.

a) *Zimtsäureamid.*

$C_6H_5(CH) = (CH)-C\genfrac{}{}{0pt}{}{\nearrow O}{\searrow NH_2}$, ein weisses Pulver, Fp. 141,5°, wenig löslich in kalten Wasser, unlöslich in heissen Alcohol.

Auszug aus Protokoll 139; 141; 144.

Das Zimtsäureamid wurde dem *Frosch* in Dosen von 0.05—0,1 gr. in Substanz in den Rückenlymphsack geschoben. Etwa 30 Min. nach Einverleibung des Präparates wird der Frosch matt und matter, seinen kraftlosen Bemühungen gelingt es schwer, sich aus der Rückenlage zu erheben, die Atmung ist schwach und von grossen Pausen unterbrochen, Spontanbewegung fehlt, während zunächst die Reflexe noch gut sind. Nach mehreren Stunden fehlen auch diese, das Tier scheint tot zu sein, doch schlägt das Herz noch leidlich gut. Nach mehrere Tagen erst erfolgt der Tod.

Weiter gab ich einem *Kaninchen* von 1760 gr. Gewicht 2,5 gr. Zimtsäureamid per os. Puls und Atmung wurden beschleunigt, das Hinterteil fiel beim Springen zur Seite, das Tier zitterte lebhaft und schwankte beim Gehen. Bald konnte es nur noch kriechen und fiel dabei zur Seite, verharrte regungslos in Seitenlage. Die Speichelsekretion schien vermehrt. Das Zittern wurde stärker, horizontaler Nystagmus, Reflexe normal. Das Tier hob den Kopf, versuchte vergebens sich fortzubewegen. Nach passiver Bewegung der Beine starker Tremor, erhöhter Muskeltonus. Bald wurden die Reflexe schwächer, das Tier war ganz gelähmt. Starker Muskeltonus und reflectorisches Zittern.

Am Nachmittag lag das Tier bewegungslos, röchelnd da. Tod über Nacht.

Section : Vereiterte alte Operationswunde am Halse, zwei Abscesse in der Bauchhaut. In der Lunge zahlreiche gelbe Punkte (Sepsis).

Somit entspricht die Wirkung des Zimtsäureamids auf Kaltblüter wie Warmblüter der des Natr. cinnamylicum. Abnahme, bez. Lähmung der Atmung, Reflexe und Motilität beim Frosch, aber keine Krämpfe; beim Kaninchen beschleunigter Puls und Atmung, Ataxie, Zittern, motorische Lähmung und schliessliche Herabsetzung der Reflexe.

B) *Zimtsäurediäthylamid.*

$C_6H_4(OH)CON(C_2H_5)_2$, ein braunweisses bis gelbliches Pulver, schwer löslich in H_2O, unlöslich in Alcohol. Fp. 70°

Auszug aus Protokoll 27—30; 32; 156.

Ich gab dem *Frosch* 0,1 gr. Zimtsäurediäthylamid in Substanz in den Rückenlymphsack. Nach ca. 30 Min. wird die Atmung schwächer, der Frosch ist kraftlos, erhebt sich nicht mehr aus der Rückenlage. Die Reflexe sind anfangs sehr lebhaft, Kiefersperre. Allmählich werden auch die Reflexe schwächer, die Motilität erlischt völlig, die Atmung hört auf, die Augen sind von der Lidmembran bedeckt, aber das Herz schlägt noch gut. Die Lähmung ist central. Nach einigen Stunden steht auch das Herz still.

Dem *Kaninchen* (1925 gr. schwer) goss ich 2,0 gr. Zimtsäurediäthylamid durch die Sonde in den Magen. Nach 30 Min. begann die Ataxie, besonders das Hinterteil schwankte stark hin und her. Das Tier fiel bald auf die Seite, die Extremitäten waren steif ausgestreckt, vordere und hintere convergirend. Der Rücken war krumm gebogen, die Löffel hochgestreckt, der Schwanz erhoben. Die stark erweiterten Pupillen reagierten nicht auf Lichteinfall, Cornealreflexe schwach, Herz und Atmung gut. Bei dem schwachen Versuch, den Kopf zu erheben, wird dieser krampfhaft im Bogen zurückgeschleudert. Und nun setzen klonische Krämpfe ein, besonders Laufkrämpfe. Die

Glieder werden wieder weich, Schwanz und Löffel sinken nach unten. Die Reflexe fehlen gänzlich, das Tier ist völlig gelähmt. Nur zuweilen noch schwache klonische Krämpfe. Die Narkose ist vollständig, auch die Sensibilität scheint gelähmt. Puls und Atmung sind eher verlangsamt. Am nächsten Morgen wurde das Tier tot gefunden.

Section : Alte subpleurale Hämorrhagien, alter Abscess am Bauche. Starke Nephritis.

Bei einem anderen Tiere schien das Zimtsäurediäthylamid Blutgiftwirkung zu haben; u. a. wurde in der unmittelbar nach dem Tode entnommenen Galle spektroskopisch Blut nachgewiesen.

Aus den eben beschriebenen Versuchen ergiebt sich also für die Zimtsäurepräparate eine weitgehende Uebereinstimmung der Wirkung auf Kaltblüter und Warmblüter. Die Wirkung auf den Frosch besteht in stetiger Abnahme der Atmung, Reflexe und Motilität bis zu völliger Lähmung, der nach Injection des Diäthylamids ein Stadium der Reflexsteigerung, begleitet von Kiefersperre, vorausgeht.

Bei Warmblütern bewirkten die Zimtsäurepräparate Ataxie, Zittern, erhöhten Muskeltonus, Abnahme der Reflexe, wohl auch der Sensibilität, motorische Lähmung. Die Wirkung auf die Cirkulation und Respiration ist verschieden und äussert sich bald in Dyspnoe, bald in Zunahme oder Abnahme der Puls- und Atemfrequenz. Ausserdem erzeugt das Diäthylamid noch klonische Krämpfe.

3. Salzsaures Amidobenzoësäurediäthylamid.

$(CH)_2$-NH_2-$(CH)_2CON(C_2H_5)_2$, ein weisses, leicht wasserlösliches Pulver. Fp. 70°, Sp. 190° bei 25 mm. Druck.

Auszug aus Protokoll 76; 78; 80: 82: 85; 99.

Ich injicirte davon dem *Frosch* 0,025—0,05 gr. in 5 % neutraler Lösung. Nach einigen lebhaften Schmerzensäusserungen wird das Tier matt, die Atmung fehlt, die anfangs lebhaften Reflexe werden schwach, das Tier wird ganzlich gelähmt. Die Herzaction ist langsam, Nerven electrisch gut erregbar.

Einem *Kaninchen* von 2390 gr. Gewicht injicirte ich etwa 1,5—2,0 gr. salzsaures Amidobenzoësäurediäthylamid (genaue Angabe der Dosis ist unmöglich, da durch Zerbrechen der Spritze eine unbestimmbare Menge der Lösung verloren ging; weitere Quantitäten standen mir nicht zur Verfügung). Irgend welche Vergiftungserscheinungen sah ich danach nicht auftreten.

Aus der Reihe der Fettsäuren, bez. der Oxyfettsäuren habe ich mehrere Amide der Baldrian- und Milchsäure an Frosch und Kaninchen gepruft.

4. Valeriansäureamide.

a) *Valeramid.*

$CH_3(CH_2)_3CONH_2$, weissliche, leicht zerfliessende Blättchen, leicht löslich in Wasser und Alcohol. Fp. 126—128°, Sp. 230—232°.

Auszug aus Protokoll 34; 38; 41; 51; 59.

Vom Valeramid gab ich dem *Frosch* 0,15 gr. in 5 % Lösung sbct. Das Tier wird matt, liegt platt zu Boden, die Reflexe sind träge. Nach 50 Min. ist der Frosch gänzlich gelähmt, die Reflexe fast ganz erloschen, die spärliche Atmung von langen Pausen unterbrochen. Nach 70 Min. Muskelflimmern und feiner Tremor, der bald von klonischen Krämpfen gefolgt ist. Mit ihrem Schwinden kehrt Atmung und Bewegungsfähigkeit wieder, das Tier erholt sich innerhalb weniger Stunden.

Ein *Kanincken* von 1875 gr. Gewicht erhielt 3,0 gr. Valeramid in 10 % Lösung unter die Haut gespritzt. Nach 15 Min. taumelt das Tier, besonders das Hinterteil schwankt und fällt zur Seite. In dieser Stellung verharrt es ruhig während längerer Zeit. 2 Tage darauf starb das Tier.

Section : Pneumonie.

B) *Valeräthylamid.*

$CH_3(CH_2)_3CONH(C_2H_5)$, farblose Flüssigkeit, löslich in Wasser.

Das Aethylamid der Baldriansäure wurde dem *Frosche* in Dosen von 0,025—0,05 c.c. in 5 % Lösung in den Lymphsack gespritzt. Die rasch auftretende Herabsetzung der Atmung, Reflexe und Motilität ging bald in totale Lähmung dieser 3 Functionen über. Dabei zeigten sich Nerven und Muskeln nur für starke electrische Ströme erregbar : auffallend war ferner die rasche Erschöpfbarkeit der Nerven nach mehreren electrischen Reizungen. Die Sensibilität blieb erhalten, der Frosch schrie bei starker electrischer Reizung.

Dann spritzte ich einem 2420 gr. schweren *Kaninchen* 2,5 c.c. Valeräthylamid unter die Haut. Nach ca. 30 Minuten zeigte sich eine zunehmende Parese besonders des Hinterteils bei intacten Reflexen. Das Tier fiel auf die Seite. Bald traten ruckweise Zuckungen der Extremitäten ein und Zittern bei Berühungen, akustischen und optischen Reizen. Die Atmung wurde mehr und mehr dyspnoïsch, die Pupillen eng, reagirten nicht mehr. Der Puls war etwas beschleunigt.

C) *Valerdiäthylamid.*

$CH_3(CH_2)_3CON(C_2H_5)_2$, eine farblose Flüssigkeit, leicht löslich in Aether und Alcohol, schwerer in Wasser, leicht mischbar mit Olivenöl. Sp. 207—210°. Es wird unter dem Namen « Valyl » therapeutisch verwandt.

Auszug aus Protokoll 55—57; 60; 64; 81; 91.

Nach Injection von Valerdiäthylamid in den Lymphsack des *Frosches* sieht man schon bei kleinen Dosen von 0,01—0,04 c.c. Lähmung der Atmung, Motilität und Reflexe, wozu bei den grössten Dosen bald Herzstillstand kommt. Electrische Erregbarkeit der Nerven ist erhalten.

Beim *Kaninchen* (1920 gr. schwer) sah ich nach subcutaner Injection von 0,24 c.c. Valerdiäthylamid (40 % Lösung) lebhafte Unruhe und Aufregung. Das Tier springt unruhig umher, macht Männchen, horcht in die Luft, steigt an den Wänden hoch, ist geslechtlich erregt, springt auf ein andres, im Käfig befindliches Tier (ebenfalls ein Bock). Die Löffelgefässe sind bald erweitert, bald verengt, Puls- und Atemfrequenz erhöht.

Nach Injection von 0,8 Valerdiäthylamid folgten dem eben geschilderten Zustande

noch starkes Zittern, keuchender Atem, endlich kolossale klonische Krämpfe, das Tier überschlägt sich, fällt zur Seite, Krämpfe der Nackenmuskulatur. Die Augen sind weit geöffnet, Pupillen eng. Der Kopf wird tonisch nach hinten gezogen. Auch Laufkrämpfe traten auf. Corneal- und sonstige Reflexe fehlen, ebenso spontane Bewegung. Die Löffelgefässe sind wechselnd gefüllt, starker Speichelfluss. 35 Min. nach der Injection starb dass Tier.

Section : Verschiedene Hämorrhagien in der Lunge. Coronargefässe des Herzens stark gefüllt. Leberläppchen deutlich, Stauung. Mesenterialgefässe stark gefüllt.

Bei einem dritten Kaninchen, dem ich 1,5 c.c. Valerdiäthylamid subcutan injicirte, kamen zu den eben geschilderten Erscheinungen noch ausgesprochne tetanische Krämpfe und Spasmen. Nach Aufhören der Krämpfe bot das Tier noch das Bild der reinen Narkose : vollständige centrale motorische Lähmung, Sensibilität scheint auch gelähmt, Ohrreflexe fehlen, Cornealreflexe erhalten.

Bemerkenswert ist die Uebereinstimmung der Wirkung des Valerdiäthylamids und des Salicyl- und Methylsalicyldiäthylamids am Warmblüter in den verwandten Dosen. Bei den beiden Salicylpräparaten sah ich freilich das Bild der Narkose nie so rein und klar auftreten, wie bei dem letzten Versuch mit Valerdiäthylamid nach Ablauf der Krämpfe. Auch wird das gesamte Vergiftungsbild bei ben Salicylpräparaten durch die von ihnen bewirkte Schädigung der Herzthätigkeit etwas modificirt. Auch das Diäthylamid der Zimtsäure macht ein analoges Bild, wennschon hier die Krämpfe nicht die immense Intensität erreichen wie bei dem der anderen Säuren. Auch hier war die Narkose ganz deutlich.

D) *Valerdimethylamid.*

$CH_3(CH_2)_3CON(CH_3)_2$ ist eine farblose Flüssigkeit, leicht löslich in Wasser, Aether und Alcohol. Sp. 188—192°.

Auszug aus Protokoll 49; 50; 52; 54.

Das Dimethylamid der Valeriansäure wirkt schwächer als das Diäthylamid ; Dosen von 0,05—0,1 c.c. in subcutaner Injection bewirkten beim *Frosch* Lähmung der Atmung, Reflexe, Motilität und Sensibilität, also völlige Narkose.

2,0 c.c. Valerdimethylamid, einem 1685 gr. schweren *Kaninchen* sbct. injicirt, bewirkten geringe Herabsetzung der Respirations- und Steigerung der Pulsfrequenz. Das Hinterteil schwankte beim Gehen und fiel zu Seite. Jetzt lag das Tier mit halbgeschlossnen Augen platt zu Boden, liess sich in jede Lage bringen, ohne sich zu wehren. Sensibilität und Reflexe waren herabgesetzt. Die Lähmung war nicht vollständig, doch sehr beträchtlich. Löffelgefässe von wechselnder Füllung. Krampferscheinungen fehlten völllg.

E) *Valermenthylamid.*

$CH_3(CH_2)_3CONH(C_{10}H_{19})$, ein weisses Pulver, unlöslich in H_2O, löslich in Benzol. Fp. 310°.

Auszug aus Protokoll 58 und 61.

Vom Valeriansäurementhylamid sah ich nach den von mir gegebenen Dosen (dem

Frosch 0,05 gr. in Substanz, dem *Kaninchen* 2,0 gr. in Emulsion in den Magen) keinerlei Wirkung.

Vergleichen wir die einzelnen Baldrianpräparate in Bezug auf ihre Wirkung auf den Kaltblüter mit einander, so fällt zunächst auf, dass bei keinem der Amide wieder der beim Valermenthylester auftretende Zustand der Benommenheit beobachtet wurde, dass vielmehr der Mangel spontaner Bewegungen seinen Grund in einer reinen centralen motorischen Lähmung zu haben schien. Die Wirkung des Natr. valerian. ist, wie oben schon gesagt, in dieser Richtung schwer zu deuten.

Im übrigen zeigten die sämtlichen Amide der Baldriansäure — soweit sie überhaupt wirksam waren und abgesehen von Differenzen der Intensität — dieselbe lähmende Wirkung auf Atmung, Reflexe und Motilität. Das Verhalten der Sensibilität war auch bei den Valeriansäureamiden ein verschiedenes. Krämpfe bewirkte beim Frosch nur das einfache Amid, aber auch diese waren wenig heftig.

Auch für die Wirkung auf den Warmblüter ergiebt sich als gemeinsame Eigentümlichkeit der Baldriangruppe die Narkose. Nur angedeutet beim Natr. valerianic., schwach entwickelt beim Valeramid, wächst ihre Intensität mit Einführung von Aethyl- oder Methylgruppen in den NH_3-Rest. Ausser der Narkose erzeugen die meisten Baldrianpräparate Ataxie, einige auch Krämpfe, die beim Diäthylamid am stärksten ausgesprochen sind.

5. Milchsäureamide.

a) *Milchsäureamid.*

Das Milchsäureamid, $CH_3 \cdot CHOH \cdot CONH_2$, bildet weisse, glänzende Blättchen mit dem Sp. bei 47°; löslich in Wasser, Sprit, Alcohol, schwer löslich in Benzol, Aether, unlöslich in Ligroïn.

Auszug aus Protokoll 157; 158; 160; 161; 163; 168; 170.

Das Milchsäureamid, dem *Frosch* in kleiner Dosis von 0,15 gr. in den Lymphsack gespritzt, bewirkt heftigen, reflectorischen Tetanus mit schwachen klonischen Zuckungen, genau das Bild der NH_3-Vergiftung, wie es aber schon bei Vergiftung mit Natr. lacticum auftritt. Zu diesen Krampferscheinungen kommen nach Injection grösserer Gaben von 0,5 gr. noch die Erscheinungen der Lähmung bez. des Comas. Das Tier liegt zusammengekauert, die Extremitäten fest angezogen, die Augen geschlossen, die Atmung ganz leise, ohne jede Bewegung und ohne Reflexe. Beim Versuch den Frosch in Rückenlage zu bringen, erwacht er, macht heftige Abwehrbewegungen, um alsbald in die frühere Benommenheit zurückzusinken, die mehr und mehr zunimmt, sodass er bei vorsichtigem Umdrehen auch in Rückenlage verharrt. Die Atmung bleibt relativ gut. Inzwischen setzen die Krämpfe ein, nach deren Ablauf das Tier sich schnell erholt,

Auch beim *Kaninchen* hatte das Milchsäureamid kaum eine intensivere Wirkung als das Natronsalz. Ich spritzte einem 2250 gr. schweren Tiere 5,0 gr. in 25 % Lösung sbct. ein. Atmungs- und Pulsfrequenz schnellten beträchtlich in die Höhe, das Tier zitterte lebhaft, sonst war nichts anormales zu bemerken, besonders konnte ich eine leicht narkotische Wirkung, die HANS MEYER in seiner Arbeit (1): *Zur Theorie der Alkohol-narkose,* dem Milchsäureamid zuschreibt, für das Kaninchen nicht feststellen. Weitere Erscheinungen sah ich auch nach intravenöser Injection von 2,0 gr. in 10 % Lösung, die ich einige Tage später bei demselben Tier vornahm, nicht, ausser vielleicht einer geringen Dyspnoe.

B) *Milchsäurediäthylamid.*

$CH_3.CHOH.CON(C_2H_5)_2$, ist eine bräunliche Flüssigkeit. Sp. bei 5 mm. Druckca. 110°, bei gewöhnlichem Druck 226—229°. Gut löslich in H_2O.

Auszug aus Protokoll 159; 162; 164; 165; 174; 181.

Vom Lactdiäthylamid injicirte ich dem *Frosche* 0,1 c.c. in 10 % Lösung. Die Atmung wurde unregelmässig, das Tier wurde dösig, erhob sich nur auf Reizung aus der Rückenlage, die Reflexe waren schwach. Die Sensibilität war herabgesetzt, Bewegungen selten, aber kräftig, die Atmung hörte ganz auf, ebenso die Reflexe; leises Muskelflimmern. Zuweilen sieht man noch kräftige Spontanbewegung, doch lässt sich das Tier ohne Widerstand in jede Lage bringen.

Injicirte ich grössere Dosen, 0,5 c.c., so war das Bild der Benommenheit weniger deutlich, vielmehr waren alle Functionen des Centralnervensystems völlig aufgehoben. Die Herzaction blieb kräftig.

Am *Kaninchen* wurde das Diäthylamid der Milchsäure in subcutaner und intravenöser Injection versucht. Die subcutane Injection von 5,0 c.c. in 50 % Lösung machte lebhafte Unruhe, Beschleunigung der Atmung und des Pulses, Zittern, Schwanken, beständigen Pupillenwechsel und schliesslich heftige klonische und tonische Krämpfe. Eine narkotische Wirkung fehlte aber dem Lactdiäthylamid gänzlich.

Bei intravenöser Injection von 2,0 in 10 % Lösung traten schon auf dem Brett heftige Krämpfe ein, die nach dem Abschnallen noch längre Zeit anhielten. Der Puls war beträchtlich, die Atmung weniger beschleunigt. In den Pausen zwischen den Krämpfen sowie nach ihrem endgiltigen Aufhören war an dem Tiere etwas Besonderes nicht zu bemerken

C) *Milchsäuredimethylamid.*

$CH_3.CHOH.CON(CH_3)_2$, ist eine gelbliche Flüssigkeit, die sich am Licht und in organischen Lösungsmitteln braun färbt. Sp. ca. 90°. Gut wasserlöslich.

Auszug aus Protokoll 166; 167; 169; 171—173; 175.

Das Dimethylamid der Milchsäure, dem *Frosch* in Dosen von 0,25—0,5 injicirt,

---

(1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 42. Bd., 1899.

giebt das gewöhnliche Bild der Narkose : Allmähliches Nachlassen und schliesslich gänzliches Aufhören der Atmung, Reflexe, Sensibilität und Motilität. Bei den grösseren Dosen tritt die volle Wirkung fast unverzüglich ein, nach wenigen Minuten steht auch das Herz still und contrahirt sich nur noch auf Reizung.

Auf das *Kaninchen* (1460 gr. schwer) hatte die subcutane Injection von 5,0 c.c. Lactdimethylamid in 50 % Lösung keine weitere Wirkung als Erhöhung der Puls- und Atemfrequenz. Auch die intravenöse Injection von 2,0 c.c. in 50 % Lösung bewirkte bei einem 2180 gr. schweren Kaninchen nur eine Erhöhung der Puls- weniger der Atemfrequenz. Das Tier verhält sich sehr ruhig und macht einen kranken Eindruck. In wie weit auch diese geringen Erscheinungen auf den deletären Einfluss der hochconcentrirten Lösung auf die roten Blutkörperchen zurückzuführen sind, ist nicht untersucht worden.

D) *Milchsäurediamylamid.*

$CH_3.CHOH.CON(C_5H_{11})_2$, ist eine wasserlösliche, gelbliche Flüssigkeit, die bei 8 mm. Druck bei 150° siedet.

Auszug aus Protokoll 176—180; 182.

Als letztes der Milchsäurepräparate wäre noch das Diamylamid zu nennen, das, in grössen Dosen von 0,25—0,5 c.c. dem *Frosche* injicirt, ebenfalls das Bild der reinen Narkose mit völliger Lähmung der Atmung, Reflexe, Sensibilität und Motilität macht. Auch leichte tonische Krämpfe habe ich gesehen. Die Herzaction ist verlangsamt und hört endlich ganz auf. Die Nerven sind electrisch erregbar.

Injicirt man indessen kleinere Dosen von 0,05—0,1 c.c., so tritt auch hier wie beim Diäthylamid der Zustand der Benommenheit auf, der sich mit Kiefersperre und leichten Krämpfen kombinirt.

Am *Kaninchen* trat die Amylwirkung deutlich zu Tage : heisse Löffel mit erweiterten Gefässen, kalte hintere Extremitäten. Ausser diesen Erscheinungen trat nach subcutaner Injection von 5 c.c. unverdünnten Milchsäurediamylamids bei einem 2180 gr. schweren Kaninchen lebhafte Unruhe auf, Exophthalmus ; bald sinkt das Tier platt zu Boden auf den Bauch, und nun beginnen langanhaltende, heftige klonisch-tonische Krämpfe, geringe Beschleunigung der Atmung und Herzaction, motorische Lähmung, Speichelfluss, Dyspnoe.

Section : Alte subpleurale Blutungen. Magenschleimhaut, z. T. auffallend gerötet.

6. Toluolsulfonsäurediäthylamid.

$C_6H_4.CH_3.SO_2N(C_2H_5)_2$, wurde da es zufällig zur Stelle war, gleichfalls untersucht. Es ist ein feines weisses Pulver, fast in allen Lösungsmitteln leicht löslich, sehr schwer löslich aber in Wasser. Schmelzpunkt 60°, Sp. 190—195° bei 12—15 mm. Druck.

Auszug aus Protokoll 65; 67.

Dem *Frosch* gab ich 0,1 gr. Toluolsulfonsäurediäthylamid in Substanz in den Lymphsack, ohne eine Wirkung zu sehen.

Das *Kaninchen*, 2190 gr. schwer, zeigte sich nach Einverleibung von 5,0 gr. per os matt und machte einen kranken Eindruck.

ZUSAMMENFASSUNG.

Als Resultat der vorliegenden Versuche hätte sich also folgendes ergeben :

Die pharmakologische Wirkung der aliphatischen und aromatischen Säureamide ist Narkose. Diese Wirkung kommt auch den aliphatischen und aromatischen Säuren selbst zu, beim Kaltblüter in ganz gleichem Masse, beim Warmblüter nur der Zimtsäure, während bei den andren Säuren die narkotische Wirkung entweder ganz fehlt oder nur angedeutet ist durch Paresen, Lähmungen der Gleichgewichtsinnes etc.

Aus der Thatsache jedoch, dass das Natr. cinnamyl. eine völlige Narkose erzeugt, erhellt zur Genüge, dass der NH_3-Rest in der Carboxylgruppe nicht von principieller Bedeutung für die narkotische Wirkung der Amide ist.

Die Milchsäurederivate erzeugten beim Kaninchen keine Narkose.

Die Narkose des Frosches ist bei den einzelnen Substanzen nicht gleichwertig. Während sie sich bei den aromatischen Säuren und Amiden als reine Lähmung der motorischen, sensiblen und Reflexcentren darstellt, ist sie bei den Fettsäure- und Oxyfettsäurederivaten sowie beim Natrium benzoïc. zumeist bedingt durch einen Zustand der Bewusstseinsstörung, der Benommenheit, des Comas, nicht unähnlich dem Coma diabeticum, das ja von den meisten Klinikern auf eine Oxybuttersäurevergiftung zurückgeführt wird. Dieses Coma lässt sich naturgemäss auf der Höhe der Vergiftung von der Narkose im gewöhnlichen Sinne nicht mehr unterscheiden.

Neben der Narkose finden sich bei Vergiftung mit den Salzen und Amiden der fetten und aromatischen Säuren häufig Aufregungs- und Krampfzustände, die zum Teil genau den Typus der NH_3-Krämpfe tragen, was besonders beim Frosche in die Augen springt.

Diese Krampf- und Aufregungszustände sind beim Warmblüter am stärksten ausgesprochen nach Vergiftung mit den im NH_3-Rest doppelt äthylirten Amiden, so dass die Narkose z. T. durch sie verdeckt wird. Die methylirten oder einfach äthylirten Amide erzeugten beim Kaninchen keine Krämpfe, wenigstens keine Verstärkung derselben gegenüber denen der Natronsalze bez. einfachen Amide. Auch eine Verstärkung der narkotischen Wirkung liess sich für die methylirten Amide am Warmblüter nicht erkennen.

Die Diäthylamide der Salicylsäure, Methylsalicylsäure, der Zimt-, Baldrian-, und Milchsäure erzeugen durch die mächtigen Krampferscheinungen derartig unter einander übereinstimmende Wirkungen, dass

man sich dem Eindruck nicht verschliessen kann, dass die doppelte Aethylirung des NH_3-Componenten einen wesentlichen Factor für das Zuständekommen der Krämpfe bildet (1).

II. — Die krampferregende Wirkung.

Wir kämen nun zur Erörterung der zweiten Frage, der Frage, ob und in wie weit die zuweilen auftretenden Krämpfe und Erregungszustände auf eine Ammoniakwirkung zurückzuführen sind.

Es ist begreiflich, dass man nach NEBELTHAU's Arbeit, der bei seinen einschlägigen Versuch nur mit Amiden arbeitete, auf den Gedanken kommt, die Krämpfe als NH_3-Wirkung aufzufassen, obwohl N. selbst diesen Zusammenhang niemals direct behauptet, sondern nur die Aehnlichkeit mit NH_3-Krämpfen konstatirt. Ja HANS MEYER, dessen Institut NEBELTHAUS Arbeit entstammt, schreibt sogar ausdrücklich in seiner oben citirten Arbeit mit Rücksicht auf die uns interessirenden Körper : « Es bleibt natürlich zweifelhaft, ob es sich dabei in der That lediglich um NH_3- oder auch um eine eigenartige Amidwirkung handet; für letzteres spricht der Umstand, dass nach SCHULTZEN und NENCKI das Acetamid zum Teil unverändert ausgeschieden wird. » Auch aus FRÄNKEL's (2) Darstellung kann man leicht den Eindruck gewinnen, als sei Ammoniak das in Frage kommende Krampfgift.

Wie wir schon des öfteren erwähnten, ist allerdings auch bei einer Reihe der von uns untersuchten Körper die Aehnlichkeit mit NH_3 bezüglich der Krampferregenden Wirkung frappant. Besonders am Kaltblüter, bei dem ja die NH_3-Vergiftung so äusserst charakteristisch verläuft, kann man diese Aehnlichkeit oft aufs schönste feststellen. Schwerer schon sind die Krämpfe des Kaninchens nach NH_3-Vergiftung zu charakteririsen : ihre reflectorische Entstehung ist schwer, oft gar nicht nachweisbar; neben dem allgemeinen Tetanus bestehen in gleichem Masse Einzelconvulsionen, kurz das ganze Bild hat nichts so typisches an sich wie beim Kaltblüter. Bemerkenswert wäre höchstens die bei Ammoniakvergiftung auftretende Blutdrucksteigerung, die Beschleunigung und Verflachung der Atmung, Verlangsamung der Herzaction, also Vagusreizung. Aber

(1) Dieser Unterschied in der Wirksamkeit der doppelt äthylirten gegenüber den methylirten Amiden steht im Einklang mit bereits Bekanntem ; vergl. KIONKA, Lehrbuch der Toxicologie, S. 19. Danach « sind die äthylirten Körper im allgemeinen stärker auf das Centralnervensystem wirkend als die analogen methylirten ».

(2) FRÄNKEL : *Die Arzneimittelsynthese*. Berlin 1901, S. 352, 353.

auch die Vagusreizung ist natürlich, wo es sich einmal um Nervengiftwirkung handelt, kein hinreichendes Kriterium (1).

Aber schon nach NEBELTHAUS Versuchen, meine ich, war eine NH_3-Wirkung nicht recht wahrscheinlich; denn ist nicht abzusehen, weshalb bei den äthylirten und methylirten aromatischen Amiden und bei den aliphatischen Amiden eine NH_3-Abspaltung eintreten soll, die bei den einfachen aromatischen Amiden gar nicht oder nur in viel geringerem Masse zu stande käme.

Noch viel unwahrscheinlicher wird aber diese Annahme, nachdem unsere Versuche dargethan haben, dass die Krämpfe und Aufregungszustände gar nichts den Amiden eigentümliches sind, sondern ebenso gut schon nach Einverleibung der Natronsalze auftreten können, wo natürlich von einer NH_3-Abspaltung nicht die Rede sein kann. Auch liegt kein Anhaltspunkt vor, der uns berechtigte, die Krämpfe, die durch die Natronsalze erzeugt wurden, von denen ihrer Amide zu trennen, sie als durch andere Aetiologien bedingt aufzufassen.

Wenn somit der Gedanke an Ammoniak schon a priori nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, so wäre des weiteren noch die Frage zu erörtern, ob die NH_3-Mengen, die sich günstigsten Falles aus den eingespritzten Substanzen entwickeln können, überhaupt hinreichend gross sind, um Krampferscheinungen zu erzeugen.

Um diese Frage lösen zu können, war es vorerst nötig, die Schwellenwerte für Warm- und Kaltblüter festzustellen, d. h. zu konstatiren, welches die niedrigste Ammoniakmenge ist, die eben noch Krampferscheinungen hervorzurufen vermag.

Die niedrigste, von FUNKE in der oben erwähnten Arbeit angegebene Dosis, von der er beim Warmblüter noch Tetanus sah, ist 0,1. Für den Frosch macht er keine Angaben.

Ich spritzte nun selbst dem Kaninchen 10 % Lösungen von Ammonium carbonicum in die Jugularis und berechnete den Ammoniakgehalt der eingegossnen Dosen, um so den Schwellenwert zu ermitteln, und fand ebenfalls etwa 0,1 als niedrigste wirksame Dosis für Kaninchen von etwa 1500 gr. Gewicht.

Für den Frosch, dem ich 0,5 % NH_3-Lösungen unter die Haut spritzte, fand ich 0,004—0,0075 als wirksame Mindestdosis.

(1) Um die NH_3-Vergiftung zu studiren, habe ich selbst eine grosse Zahl von Experimenten an Fröschen und Kaninchen angestellt. Im übrigen vergleiche darüber die Arbeiten von: FUNKE und DEAHNA, Arch. f. Physiol. 9 und R. BÖHM, Arch. f. exper. Path. und Pharm. Bd. 2, 1874.

Mit diesen Zahlen wären nun diejenigen zu vergleichen, die das Höchstmass NH_3 bezeichnen, das sich günstigsten Falls aus unseren eingeführten Amiden entwickeln könnte, und wir finden hierfür folgende Zahlen :

Aus 0,01 Natronsalz des Salicyläthylamids	entstehen	0,00075 NH_3	*Frosch.*
» 0,15 Valeramid	»	ca. 0,025 NH_3	
» 0,15 Lactamid	»	ca. 0,028 NH_3	
» 0,05 Lactdiamylamid	»	ca. 0,0037 NH_3	

Aus 5,0 Salicylamid	entstehen	0,62 NH_3	*Kaninchen.*
» 5,0 Salicyldiäthylamid	»	ca. 0,44 NH_3	
» 1,5 Methylsalicyldiäthylamid	»	ca. 0,12 NH_3	
» 2,0 Zimtsäurediäthylamid	»	ca. 0,167 NH_3	
» 0,8 Valerdiäthylamid	»	ca. 0,088 NH_3	
» 2,0 Lactdiäthylamid	»	ca. 0,234 NH_3	
» 5,0 Lactdiamylamid	»	ca. 0,372 NH_3	

Diese zur Berechnung gezogenen Dosen haben alle heftige Krämpfe verursacht, und, wie man sieht, habe ich alle die Präparate unberücksichtigt gelassen, die nicht ausgesprochene Krämpfe verursachten, sondern nur etwa leichtes Zittern, Muskelflimmern, etc.

Vergleichen wir nun diese aus den einzelnen Präparaten sich möglicher Weise entwickelnden NH_3-Mengen mit den früher festgestellten Schwellenwerten, so ergiebt sich :

Von den beim Kaninchen krampferregenden Körpern kann in den angewandten Dosen nur einer nicht die zur Krampfwirkung nötige NH_3-Menge liefern, nämlich das Valerdiäthylamid (Valyl) mit 0,088 NH_3, und gerade dieses erzeugte besonders heftige Krämpfe; beim Frosche aber zwei, das Natronsalz des Salicyläthylamids mit 0,00075 NH_3 und das Milchsäurediamylamid mit 0,00372 NH_3.

Trotzdem also nur drei von den aufgeführten elf Körpern den Schwellenwert nicht erreichen, dürfte doch auch diese chemische Ueberlegung entschieden gegen die Auffassung sprechen, dass NH_3 bei unseren Versuchen das Krampfgift ist.

Denn einmal ist zu berücksichtigen, dass — vorausgesetzt, dass überhaupt Ammoniak abgespalten wird — doch wohl nicht der gesamte Stickstoff als NH_3 frei wird. Vom Acetamid wenigstens ist nachgewiesen, dass es zum Teil unverändert ausgeschieden wird. OVERTON(1) hat auf andre Weise nachgewiesen, dass die Krämpfe nach Acetamid nicht auf NH_3-Wirkung zurückzuführen sind.

(1) OVERTON : *Studien über die Narkose.* Iena 1901, S. 119.

Sodann ist zu bedenken, dass das möglicherweise abgespaltene Ammoniak doch nicht zu ein und derselben Zeit im Blute anwesend wäre, sondern dass Abspaltung und weitere Umwandlung, d. h. Entgiftung von NH_3, so ziemlich Schritt halten würden. Denn wenn thatsächlich NH_3-Wirkung in Frage käme, so wäre nur durch über lange Zeit protahirte Abspaltung die oft stundenlange Dauer der Krämpfe des Kaninchens zu erklären.

Bei Würdigung dieser beiden Momente muss man zu dem Schlusse kommen, dass die in der Zeiteinheit im Blute anwesende NH_3-Menge, wenn überhaupt vorhanden, so minimal klein ist, dass an eine krampferregende Wirkung derselben nicht im entferntesten gedacht werden kann.

Und schliesslich fehlen ja auch alle anderen Symptome der NH_3-Vergiftung, es fehlt, in den grösseren Dosen wenigstens, die krampferregend wirken, die Gefässverengerung, der Puls ist fast stets stark beschleunigt, also besteht keine Vagusreizung, die Atmung ist zwar meist auch beschleunigt, aber nicht verflacht, im Gegenteil findet sich häufig schwere Dyspnoe.

Aber gesetzt, diese Krämpfe wären dennoch auf NH_3-Wirkung zurückzuführen, so wäre a priori zu erwarten, dass die Krämpfe nach der Narkose aufträten und letztere um so schwächer würde, je mehr die Krämpfe zunehmen. Denn wie schon NEBELTHAU und H. MEYER hervorheben, ist höchst wahrscheinlich die Narkose nicht als Wirkung irgend welcher Spaltungsproducte der Amide aufzufassen, sondern ihrem ungespaltenem Molekül zuzuschreiben.

Und umgekehrt die Narkose als ein Abklingen der NH_3-Vergiftung aufzufassen, ist bei den minimalen, möglicher Weise entstehenden NH_3-Mengen nicht statthaft.

Thatsächlich finden sich nun die Krämpfe beim Frosch nach Valeramidvergiftung erst beim Ausmarsch, nach der Narkose, ebenso das Zittern des Kaninchens nach Salicyläthylamidvergiftung. Bei Valeräthyl- und Zimtsäureamidvergiftung ist das Zittern des Kaninchens vor und gleichzeitig mit der Narkose, aber beim Valerdiäthylamid und Zimtsäurediäthylamid sind die Krämpfe schon beim Einmarsch vor der Narkose sehr stark, bei Salicylamid tritt das Zittern während der Narkose auf.

Bei dem grössten Teil unsrer Präparate verläuft also das Vergiftungsbild derart, dass zu Anfang, also beim Einmarsch Krämpfe einsetzen, und während sie fortdauern oder allmählich schwächer werden oder auch ganz verschwinden, tritt die allmählich zunehmende Narkose auf, ein

Verhalten, das entschieden dagegen spricht, NH_3-Abspaltung als einzige oder hauptsächliche Ursache der Krampferscheinungen aufzufassen.

Aus alle dem geht zur Genüge hervor, dass die Krampferscheinungen im Wesentlichen nicht als NH_3-Wirkung aufzufassen sind. Ob NH_3-Abspaltung als unterstützendes Moment dabei mitwirkt, ist natürlich nicht entschieden.

III. — Die narkotische Wirkung.

Nachdem, wie im ersten Teil dargethan, eine Reihe der von uns untersuchten Substanzen sich als narkotische Gifte erwiesen hatte, schien es wünschenswert, sie auch mit Beziehung auf die Theorie der Narkose zu untersuchen.

Die Zahl der Theorien, die zur Erklärung der Narkose aufgestellt wurden, ist in den letzten Decennien eine recht stattliche geworden. Aber von allen ist es besonders eine, die im Vordergrunde des Interesses steht, nämlich die von HANS MEYER, die er in seiner schon mehrfach citirten Arbeit veröffentlichte. Danach ist die Stärke der narkotischen Wirkung einer Substanz abhängig von dem Teilungskoëfficienten zwischen ihrer Löslichkeit in den Hirnfetten einerseits und in den Körpersäften andrerseits. Da aber der Feststellung dieses Teilungskoëfficienten naturgemäss ausserordentlich grosse praktische Schwierigkeiten entgegenstehen, so bestimmte er, um wenigstens approximative Werte zu finden, den Teilungskoëfficienten zwischen Oel- und Wasserlöslichkeit.

Zu derselben Theorie der Narkose gelangte, von andern Gesichtspunkten ausgehend und auf andrem Wege, OVERTON (1).

Als Vorläufer MEYER's kann in gewissem Sinne RICHET gelten, nach dessen Regel die Stärke der narkotischen Wirkung im umgekehrten Verhältnis zur Wasserlöslichkeit des wirksamen Körpers steht. Wenn auch dieser Satz bereits schon sicher widerlegt ist — und auch meine Versuche sprechen gegen ihn — so erkannte RICHET doch schon, dass eine gewisse Abhängigkeit der narkotischen Wirksamkeit von der Wasserlöslichkeit besteht; nur ging er darin zu weit, dass er die Narkose allein von der Wasserlöslichkeit abhängig machen wollte, und übersah vollständig den wichtigen zweiten Factor, die Löslichkeit in den Hirnlipoïden.

Um nun zu prüfen, ob diese behauptete Abhängigkeit der Narkose auch für meine Substanzen bestehe, ging ich in derselben Weise vor wie MEYER und seine Schüler und kann mich daher, auf diese betreffenden Arbeiten hinweisend, bei der Beschreibung der Methode kurz fassen.

---

(1) OVERTON : *Studien über die Narkose.* Iena, 1901.

A. Methoden und Berechnung.

1. BESTIMMUNG DER TEILUNGSKOËFFICIENTEN.

Wie bereits gesagt, habe ich die Löslichkeit in reinem Olivenöl und in Wasser bestimmt und daraus den Teilungskoëfficienten berechnet. Ich bin dabei nach dem Vorgang BAUMS(1) in folgender Weise verfahren.

Aus der Apotheke bezogenes, reinstes Olivenöl wurde, um ganz sicher zu gehen, längre Zeit hindurch mit Wasserdämpfen erhitzt. Nachdem sich sodann Wasser und Oel getrennt hatten, wurde ersteres abpipettirt und das Oel durch mehrfache, ölgetränkte Filter filtrirt, um den letzten Rest des Wassers zu entfernen.

Alsdann stellte ich mir durch sorgfältiges Abwägen von den zu untersuchenden Substanzen 1/10 normale Lösungen her, gab 30 c.c. dieser *n*/10 Lösungen mit je 30 c.c. gereinigten Oeles zusammen und liess ca. 12 Std. lang in einem gleichmässig temperirten Kellerraum von 15° R. im Schüttelapparate schütteln.

Nachdem sich dann durch ruhiges Stehen Wasser und Oel wieder getrennt hatten, wurde die wässrige Lösung wiederum abpipettirt, durch mehrfaches Filtriren von dem noch anhaftenden Oele befreit, wobei meist eine völlig klare Flüssigkeit gewonnen wurde.

Nun wurde bestimmt, wieviel gelöster Substanz jetzt noch in 10 c.c. dieser Flüssigkeit enthalten war, die gefundene Zahl von der abgezogen, die den Gehalt an gelöster Substanz in 10 c.c. H_2O vor dem Vermischen mit Oel angab, und somit gefunden, wieviel Substanz durch das Schütteln von 10 c.c. wässriger Lösung an 10 c.c. Oel abgegeben worden sind. Das Verhältnis der so gefundenen Zahl für die Oellöslichkeit zu der Zahl für die Wasserlöslichkeit ist der Teilungskoëfficient zwischen beiden.

Die Bestimmung der Menge der nach Trennung der geschüttelten Mischung noch in 10 c.c. Wasserlösung enthaltenen gelösten Substanz wurde, soweit Amide in Betracht kamen durch Bestimmung des Stickstoffgehalts nach Kjeldahl gemacht. Es braucht nicht erwähnt zu werden, dass die Richtigkeit aller Bestimmungen durch sorgfältige Controllbestimmungen gesichert wurde(2).

---

(1) Cf. BAUM : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 42. Bd., 1899.

(2) Die Richtigkeit der zum Kjeldahl gebrauchten Normallösungen habe ich auf folgende Weise geprüft : Eine kleine Menge Natr. carbon. crystallis. purum MERCK wurde geglüht und nach dem Erkalten gewogen. Dazu wurden im Wiegegefäss einige c.c. Wasser gesetzt und nun durch Titriren mit der zu bestimmenden Säure deren Concentration festgestellt.

Die so gewonnenen Resultate waren folgende :

A) *Valerdiäthylamid.*

Die Kjeldahlbestimmung ergab in 10 c.c. Lösung 0,00206 gr. N. oder, da das Molekulargewicht des Valerdiäthylamids 157 ist, 0,0231 gr. Valerdiäthylamid. Es waren also in 10 c.c. Lösung

vor dem Schütteln : 0,1570 gr. Valerdiäthylamid,
nach » » $w = 0{,}0231$ gr. »
.·. in das Oel gegangen : $f = 0{,}1339$ gr. Valerdiäthylamid.

Somit ist der Teilungskoëfficient $C = f/w = 5{,}7965$. Der Controlversuch stimmte damit genau überein.

Bei

B) *Valerdimethylamid*

ergaben beide Versuche 0,009884 gr. N. = 0,0911 gr. Substanz. Danach ist : $w = 0{,}0911$; $f = 0{,}0379$ und $C = f/w = 0{,}4163$.

C) *Valeräthylamid.*

Beide Versuche ergaben 0,011676 gr. N. in 10 c.c. Lösung, also 0,1029 gr. Valeräthylamid. Demnach ist $w = 0{,}1029$; $f = 0{,}0261$ und $C = f/w = 0{,}2536$.

D) *Valeramid.*

Bei der ersten Bestimmung wurden in 10 c.c. Lösung 0,009884 gr. N. gefunden, bei dem Controlversuch 0,011677 gr. N., oder im Mittel 0,01078 gr. N. = 0,0769 gr. Valeramid. Also ist : $w = 0{,}769$; $f = 0{.}0241$ und $C = f/w = 0{,}313$.

E) *Milchsäurediäthylamid.*

Die gefundene Stickstoffmenge war einmal 0,012572 gr., das andre Mal 0,011676 gr. oder im Mittel 0,012124 gr. N. = 0,1256 gr. Substanz. Somit ist : $w = 0{,}1256$; $f = 0{,}0194$ und $C = f/w = 0{,}154$.

F) *Natrium salicylicum.*

Als letzter wurde noch der Teilungskoëfficient für Natr. salicyl. bestimmt, und zwar in der Weise, dass nach Trennung der geschüttelten Mischung von der wässrigen Lösung 10 c.c. auf ein sorgfältig gereinigtes, getrocknetes und gewogenes Uhrschälchen gegeben wurden. Darauf wurde dass Wasser bei einer gleichmässigen Temperatur von 70° im Thermostaten verdunstet und wieder gewogen. Die Differenz der Gewichte zeigte die Menge des in 10 c.c. Lösung enthaltenen Natr. salicyl. an und betrug einmal 0,1402 gr., das andre Mal 0,1486 gr. oder im Mittel 0,1444 gr. Es ist demnach $w = 0{,}1444$; $f = 0{,}0156$ und $C = f/w = 0{,}108$.

2. Schwellenwerte.

Mit den so gefundenen Zahlen sind nun die Schwellenwerte der Wirksamkeit der Substanzen zu vergleichen, d. h. die niedrigsten Dosen, die eben noch eine Narkose zu erzeugen vermögen. Ich bin bei ihrer Feststellung ganz ähnlich vorgegangen wie DIEHL, DUNZELT(1) und BAUM (cf. oben).

Der Warmblüter eignet sich wenig für diese vergleichenden Untersuchungen, da es schwer ist, ein zuverlässiges und nie fehlendes Kriterium für eine gewisse Höhe der Narkose zu finden, und da ferner die beim Warmblüter möglichen Applicationsmethoden eine sichere Beurteilung der pharmakologischen Kraft einer Substanz nicht gestatten, wie DUNZELT in seiner oben citirten Arbeit des weiteren ausführt. Ich wählte daher gleich ihm für diese Untersuchungsreihe Kaltblüter als Versuchsobjecte und zwar Frösche, die ich in Lösungen hineinsetzte, wobei die geringere oder grössere Concentration der zu bestimmter Wirkung eben noch hinreichenden Lösung den Massstab für die Stärke der narkotischen Kraft abgab.

Ich stellte mir zu diesem Zwecke von meinen Substanzen Normallösungen her, oder wo dies die Löslichkeit nicht gestattete, Bruchteile von Normallösungen, *n*/2-, *n*/5-, *n*/10-lösungen.

Von diesen Lösungen brachte ich einige c.c. in verschiedene, annähernd gleichgrosse Bechergläser und verdünnte auf 100—150 c.c. In diese Lösungen von somit bekannter Concentration setzte ich die Frösche und beobachtete. Je nach Bedürfnis wurde nun stärkere oder geringere Verdünnung angewandt, bis die niedrigste, noch hinreichende Concentration gefunden und durch Controltiere gesichert war. Die so ermittelte niedrigste Concentration berechnete ich nun auf Bruchteile der Normallösung, und diese Zahl benutzte ich als Schwellen. Wenn z. B. 3 c.c. *n*/5-lösung auf 100 c.c. verdünnt eben noch die gewünschte Wirkung erzielten, so berechnete ich die Concentration der 100 c.c. folgendermassen: 3 c.c. *n*/5-lösung = 1 c.c. *n*/5 : 3 = 1 c.c. *n*/1,66...-lösung. Diese Lösung auf 100 c.c verdünnt, wird 100 Mal schwächer, also ist ihre Concentration *n*/166, sie ist eine *n*/166-lösung, d. h. eine Lösung, von der ein Liter den 166. Teil des Molekulargewichts der Substanz in Grammen gelöst enthält; der Schwellenwert ist 1/166 (der Normallösung).

---

(1) DIEHL : *Vergleichende Experimentaluntersuchungen über die Stärke der narkotischen Wirkung einiger Sulfone, Säureamide und Glycerinderivate.* Diss. Marburg, 1894; DUNZELT : *Vergleichende Experimentaluntersuchungen über die Stärke der Wirkung einiger Narkotika.* Diss., Marburg, 1896.

Weiter war nun zu bedenken, welche Symptome den Grad der Narkose sicher zu bestimmen vermöchten. DIEHL und DUNZELT unterscheiden zwei Stadien der Narkose, ein Minimal- und ein Maximalstadium. Ich wählte das letztere als das sicherere und absolut zuverlässige, was sehr wohl möglich war, da sich meine Substanzen alle als ziemlich starke Narkotika erwiesen. Dieses Stadium ist charakterisirt durch das Fehlen aller Reflexe, Niedersinken aus der hockenden Stellung auf den Bauch, Fehlen aller Bewegung und Reactionslosigkeit auf äussere Reize, sodass das Tier für tot gelten müsste, wenn nicht die Herzthätigkeit und die meist eintretende Wiederbelebung das Gegenteil bewiesen.

Auf diesem Wege fand ich folgende Schwellenwerte :

A) *Valerdiäthylamid.*

3 c.c. *n*/5-lösung mit 100 c.c. Wasser verdünnt erzeugten eben noch das Maximalstadium. 3 c.c. *n*/5-lösung = 1 c.c. *n*/5 : 3 = 1 c.c. *n*/1,66...-lösung; das ergiebt, auf 103 c.c. verdünnt, eine *n*/1,66.103 = *n*/170,98-lösung. Der Schwellenwert der maximalen Wirksamkeit des Valerdiäthylamids ist also 1/170,98.

B) *Valerdimethylamid.*

Die Maximalwirkung wurde eben noch erreicht, wenn 2 c.c. *n*/1-lösung mit 100 c.c. H_2O verdünnt wurden. Die so erhaltenen 102 c.c. Lösung waren also eine 2/102 = 1/51 normale Lösung, der Schwellenwert ist 1/51.

C) *Valeräthylamid.*

Das Maximum wurde noch erreicht, wenn 6 c.c. *n*/3-lösung mit 94 c.c. H_2O verdünnt wurden. 6 c.c. *n*/3-lösung entsprechen 1 c.c. *n*/0,5-lösung; diese auf 100 c.c. verdünnt, ergiebt eine *n*/50-lösung; der Schwellenwert ist 1/50.

D) *Valeramid.*

Es wurden 24 c.c. *n*/2-lösung mit 80 c.c. Wasser verdünnt. 24 c.c. *n*/2-lösung entsprechen 1 c c. *n*/0,0833...-lösung; dieses auf 104 c.c. verdünnt, ergiebt eine *n*/8,58-lösung, der Schwellenwert ist 1/8,58.

E) *Milchsäurediäthylamid.*

Vom Lactdiäthylamid waren 14 c.c. *n*/1-lösung, mit 86 c.c. H_2O verdünnt, nötig zur Erzeugung des Maximalstadiums. 14 c.c. *n*/1-lösung entsprechen 1 c.c. *n*/0,0714-lösung. Demnach ist die 100-fache Verdünnung eine *n*/7,14-lösung, der Schwellenwert 1/7,14.

Als schwächstes Narkotikum erwies sich

F) *Natrium salicylicum,*

von dem erst 25 c.c. normale Lösung mit 75 c.c. Wasser verdünnt das Maximalstadium erzeugten. 25 c.c. *n*/1-lösung = 1 c.c. *n*/0,04-lösung, der Schwellenwert 1/4.

B. Vergleichung der gefundenen Werte.

Diese geschicht, um eine Uebersicht zu gewinnen, am besten in Form einer Tabelle. Ich habe dabei, um leichteres Verständnis zu schaffen, die Nenner der Schwellenwerte mit Weglassung der Decimalstellen auf die nächstliegende ganze Zahl reducirt. Die Substanzen sind nach der Grösse ihres Teilungskoëfficienten geordnet.

TABELLE :

SUBSTANZ	KOËFFICIENT : $C = f/w$	SCHWELLENWERT S
Valerdiäthylamid .	5,7965	1/171 = 0,00584
Valerdimethylamid	0,4163	1/51 = 0,0196
Valeramid . . .	0,313	1/9 = 0,111...
Valeräthylamid. .	0,2536	1/50 = 0,02
Lactdiäthylamid .	0,154	1/7 = 0,142
Natr. salicyl. . .	0,108	1/4 = 0,25

Die Tabelle erklärt sich selbst. Je grösser der Teilungskoëfficient ist, d. h. je mehr die Fettlöslichkeit das Uebergewicht über die Wasserlöslichkeit gewinnt, desto kleiner wird der Schwellenwert, desto geringere Concentrationen sind zu gleich tiefer Narkose nötig, oder anders ausgedrückt, desto grösser ist die narkotische Wirksamkeit der Substanz. Das, wie man sieht, so eminent narkotisch wirkende Valerdiäthylamid (syn : *Valyl*) hat auch bei weitem den kleinsten Teilungskoëfficienten.

Eine einzige Ausnahme macht unter den hier untersuchten Substanzen das Valeriansäureäthylamid, dessen niedriger Teilungskoëfficient eine viel geringere narkotische Wirkung hätte vermuten lassen.

Allein, wie schon am Eingang dieser Betrachtungen angedeutet wurde, ist die Oellöslichkeit nicht durchaus zu identificiren mit der Löslichkeit in den Hirnfetten, auf die es ja allein ankommt, und der aus Oel- und Wasserlöslichkeit gewonnene Koëfficient giebt uns nur einen annäherungsweise zutreffenden Anhalt für die Beurteilung der thatsächlich in Betracht kommenden Verhältnisse (1).

Es leuchtet ein, dass demnach eine einzige Ausnahme nicht gegen die

(1) Cf. auch MEYERS 3. Mitteilung, Arch. für exp. Path. und Pharm. 46. Bd., 1902.

Richtigkeit des aufgestelltes Satzes zu sprechen vermag. Vielmehr ergiebt sich, dass auch unsre Versuche eine Stütze für den Satz bieten, dass die Stärke der narkotischen Wirksamkeit einer Substanz abhängig sei von dem Verhältnis der Löslichkeit in den Hirnfetten zu der Löslichkeit in den Körpersäften.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr Kionka erlaube ich mir für die Anregung zu dieser Arbeit und die stete Förderung bei derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPEUTIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

29. De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme

PAR

M. PAUL MASOIN.

Une première condition domine l'étude physiologique de toute substance toxique, à savoir, son mode de pénétration dans l'organisme ; et l'on conçoit aisément que, pour nombre de poisons, la toxicité, la symptomatologie et la rapidité d'action soient en dépendance immédiate de la voie suivie pour l'absorption.

La durée d'intoxication latente, c'est-à-dire l'intervalle de temps qui sépare le moment d'administration d'un poison de celui où il manifeste son activité, est minimale — et devait l'être — lorsque le poison est injecté directement dans le sang. Cette rapidité d'action, on le sait, n'est de loin pas égale pour toutes les substances toxiques, et l'on en a déduit — toutes autres choses égales — que l'affinité des tissus pour les poisons variait dans de larges limites; que, si une substance toxique exige plusieurs heures, voire même plusieurs jours, pour manifester son activité (c'est le cas pour les poisons microbiens et certains composés minéraux), il faudrait, pense-t-on généralement, rapporter cette lenteur à un défaut d'absorption ou mieux d'affinité de la part des tissus vis-à-vis du poison. Inversement, si d'autres substances traduisent leur action plus tôt, c'est, dit-on, parce que, comparativement aux poisons précédents, la fixation du toxique sur les tissus s'est effectuée dans un moindre espace de temps. La mesure de l'un — la durée d'intoxication latente — pourrait, semble-t-il, servir à déterminer la valeur de l'autre, — la rapidité de fixation du poison sur les tissus.

Et cependant, rien n'est moins exact; les faits suivants en fournissent la preuve expérimentale.

L'antimoine est considéré, et avec raison, comme un poison dont l'action toxique s'exerce avec lenteur; on le place volontiers à côté de l'arsenic, dont il partage d'ailleurs la parenté chimique. L'intoxication par ces substances, même pour des doses franchement mortelles, exige plusieurs heures, même plusieurs jours (arsenic), pour se manifester; ce qui s'explique — c'est la doctrine classique — par un séjour prolongé du poison dans le sang des animaux intoxiqués. Telle est l'opinion exprimée récemment encore à propos de l'antimoine par le professeur Schmiedeberg, dans la dernière édition de son Traité de pharmacologie (1). A divers titres donc, l'antimoine était indiqué pour ce genre de recherches; nous nous sommes servis du tartre émétique (tartrate double d'antimoine et de potassium); son importance thérapeutique et toxicologique ainsi que sa grande solubilité dans l'eau le désignaient naturellement parmi les autres composés stibiés.

Nos récents travaux sur ce produit font partie, à vrai dire, d'une série de recherches entreprises depuis plusieurs années au laboratoire de thérapeutique de l'Université de Gand, sous la direction du professeur HEYMANS. En dehors des expériences qui font l'objet particulier de ce travail, ces recherches portent sur l'absorption du venin des serpents (DECROLY et RONSSE), des toxines diphtérique et tétanique (DECROLY et RONSSE), de l'arsenic (K. MORISHIMA), de divers composés cyanogénés (HEYMANS et PAUL MASOIN), enfin, sur l'absorption du nitrite et du chlorate de sodium (PAUL MASOIN).

Le plan et la technique suivis ne diffèrent en rien de ceux adoptés précédemment pour les recherches analogues exécutées en ce laboratoire; nous les indiquerons à mesure que de besoin (2).

Ces recherches comprennent une série de points, dont le premier consiste à déterminer très exactement la toxicité de la substance administrée par voie intraveineuse, celle-ci étant la seule qui convienne à ce genre de travaux. Nous nous sommes servis de solutions fraîches de tartre stibié à 2,5—5 %, dont le volume à injecter était généralement parfait jusque 2—3 centimètres cubes. Dans ces conditions, l'action irritante du tartre stibié

---

(1) *Grundriss der Pharmakologie in Bezug auf Arzneimittellehre und Toxikologie.* Leipzig, F. C. W. VOGEL, 1902, p. 417.

(2) Les présentes recherches ont fait l'objet d'une lecture à l'Académie de Médecine de Belgique. (Bulletin de l'Académie royale de Méd. de Belgique, février 1903.)

est suffisamment atténuée pour ne plus provoquer d'accidents immédiats (cœur), à condition encore de pratiquer l'injection lentement, 30 secondes à 1 minute pour un volume de 2—3 centimètres cubes. Les résultats de ce travail préliminaire se trouvent consignés dans le tableau suivant :

POIDS des lapins en gr.	DOSE de tartre stibié injectée par kilogr. d'animal en centigr.	— Survie + Mort	OBSERVATIONS
1320	0,7	—	Pas de symptômes d'intoxication.
1277	1,0	—	Id. Chute de poids passagère.
1620	1,0	+	12 h., normal; 24 h., souffrant (?); 36 h., mort.
1315	1,35	+	10 h., normal; 24 h., mort.
1800	1,50	+	Après 15-20 h.
1700	2,0	+	9 h., convulsions; mort.
1300	3,0	+	9 1/2 h., convulsions; mort vers la 10-11e h.
1400	4,5	+	Après 70-75 minutes.
1791	6,0	+	Après 80 minutes environ.
1800	10,0	+	Après 50 minutes.
1780	25,0	+	Après 27 minutes.

De l'examen de ce tableau, il ressort que 1,25—1,50 ctgr. de tartre stibié par kilogramme d'animal (lapin), administrés par voie intraveineuse (veine marginale), constituent la dose minimale sûrement mortelle.

Pour des doses notablement supérieures (10—25 ctgr. par kgr.) à la dose simplement mortelle, les symptômes d'intoxication apparaissent quelques minutes après l'injection. Ils n'offrent en eux-mêmes rien de saillant : c'est de l'agitation, des symptômes asphyxiques avec leurs conséquences, de la paralysie et des convulsions.

Pour des doses simplement mortelles (1,25 ctgr. par kgr.) ou voisines de cette dernière, l'intoxication se manifeste assez tardivement. Pendant 12 heures et parfois davantage, l'animal n'offre rien d'anormal. Au bout de 15—20 heures et même au-delà, l'animal manifeste moins de vivacité; il demeure en place, se confine dans un coin de la cage; la respiration est pénible, puis l'animal s'affaisse; les oreilles sont profondément anémiées; la paralysie s'accentue peu à peu; à la fin se montrent des convulsions. Pour cette dose (1,25—1,50 ctgr.) la mort survient 20—24 heures après l'administration du poison.

Les symptômes d'intoxication pour une dose simplement mortelle ne débutant que douze heures, et même davantage, après l'injection du poison dans le sang, ce retard est-il réellement dû — ainsi que l'expriment

l'opinion courante et l'enseignement classique — à une stagnation de la substance toxique dans le sang?

Pour s'en assurer expérimentalement, il suffit, après avoir injecté une dose mortelle de poison dans le sang, de pratiquer une série de saignées à l'animal intoxiqué; puis, après lavage du sang à l'aide de la solution physiologique tiède alternant avec de nouvelles saignées, ces dernières étant poussées jusqu'à imminence de mort, on transfuse à l'animal intoxiqué le sang d'un lapin normal.

La technique expérimentale est identique à celle qui fut suivie dans des recherches analogues exécutées dans ce laboratoire(1); l'habitude aidant, il est possible de soustraire jusque près des deux-tiers de la quantité de sang d'un lapin, auquel aussitôt après on transfuse le sang d'un autre animal. Le renouvellement aussi complet que possible du sang de l'animal intoxiqué ne dure guère qu'une dizaine de minutes.

Expériences exécutées suivant ce plan; nous les désignons couramment sous la dénomination, série A, première série.

Nous exposerons la première expérience avec quelques détails, ce qui nous dispensera de fastidieuses répétitions.

I. Lapin transfuseur, 2348 gr.
» transfusé, 1997 gr.

A ce dernier, injection par une veine marginale, 1,2 c.c. solution 2,5 °/₀ complétés jusqu'à 2 c.c., soit 1,5 centigr. par kilogr. Durée de l'injection, 1 minute (0' 0"—1' 0").

1' 30"—2' 0". Trente secondes après la fin de l'injection (2), saignée du petit lapin par la carotide. Quantité de sang recueillie, 40 c.c.

2' 20". Courant de solution physiologique par une veine jugulaire. Quantité écoulée, 40 c.c

3' 0"—3' 30". Deuxième saignée, 40 c.c.; total recueilli 80 c.c.

3' 30"—4' 10". Transfusion du lapin normal (2348) au lapin empoisonné (1997).

4' 10"—5' 0". Troisième saignée, 40 c.c.; total 120 c.c.

5' 0"—11' 40". Transfusion reprend; cesse avec la mort du lapin transfuseur.

Poids (3) des lapins après l'expérience : transfuseur, 2242 gr..
transfusé, 2005 gr.

L'animal a bonne apparence, même encore 8 heures après l'expérience.

---

(1) Voir particulièrement le travail de DECROLY-RONSSE, Archives, 1899, vol. VI, page 216.

(2) Dans toute l'étendue de ce travail, le temps de l'injection a été déterminé d'après le moment final.

(3) Les quantités de fèces et d'urines perdues au cours des opérations ont été déterminées aussi exactement que possible; les chiffres ont été additionés au poids des animaux respectifs, mais sont entrés en ligne de compte pour la détermination des quantités de sang respectivement perdues et reçues par les lapins.

Trouvé mort le lendemain matin, ainsi que le témoin; survie équivalente.

Par conséquent, les soustractions répétées de sang n'ont pu entraîner suffisamment de poison pour prévenir la mort de l'animal. Il eût suffi d'enlever 1 centigr. de tartre stibié pour empêcher l'animal de succomber.

2. Poids des lapins, 2723 gr.
1802 gr.

0′ 0″—0′ 30″. Injection au petit lapin 2,7 centigr. émétique; volume injecté 2 c.c.; 1,5 centigr. par kilogr.
1′ 0″. Saignée du petit, 30 c.c.
2′ 30″. Solution physiologique, 60 c.c.
3′ 30″. Deuxième saignée, total 100 c.c.
4′ 30″. Transfusion.
5′ 30″. Troisième saignée, total 135 c.c.
9′ 30″. Fin de la transfusion.

Poids après l'expérience, 2619 gr.
1810 gr.

L'animal, détaché, a bon aspect. Circule vivement dans le laboratoire 4—5 h. après l'expérience. Succombe en moins de 12 heures, temps moindre que pour animaux témoins.

3. Poids des lapins, 2310 gr.
1318 gr.

0′ 0″. Fin injection 1,1 c.c., solution 5 %, complété aq. 2 c.c.; 2 centigr. par kilogr.
0′ 30″. Saignée, 30 c.c.
1′ 30″. Solution physiologique, 33 c.c.
Saignée, total 80 c.c. (pendant cette saignée, solution physiologique par intermittences; injecté au total, 56 c.c.).
4′ 30″. Transfusion.
5′ 30″. Saignée (troisième).
9′ 30″. Fin de la transfusion.

Poids après l'expérience, 2225 gr.
1325 gr.

Observé pendant les 8 h. suivantes, l'animal a les apparances normales.

24 heures après l'expérience, il est souffrant; demeure en place; parésie s'accentue. Meurt environ 36 heures après. Le témoin succombe une dizaine d'heures après l'injection d'une dose équivalente de poison.

4. Poids des lapins, 2750 gr.
1560 gr.

0′ 0″—0′ 55″. Injection 5 centigr., volume solution 2. c.c.; 3 centigr. par kgr.
1′ 25″—2′ 20″. Saignée, 32 c.c.
2′ 20″—4′ 0″. Solution physiologique, 30 c.c.
4′ 0″—4′ 50″. Saignée, total 57 c.c.
4′ 50″—7′ 30″. Transfusion et saignées alternantes (quatre).
13′ 10″. Fin de la transfusion.

Poids après l'expérience, 2607 gr.
1608 gr.

L'animal se présente bien les heures qui suivent. Il succombe en déans 16 heures; le témoin meurt 10—12 heures après l'injection d'une dose équivalente.

5. Poids des lapins, 2602 gr.
1900 gr.

0′ 0″—0′ 30″. Injection 8,5 centigr.; vol. solution 2,5 c.c.; 4,5 centigr. par kgr.
1′ 0″—1′ 40″. Saignée, 48 c.c.
1′ 45″—2′ 25″. Solution physiologique, 50 c.c.
2′ 30″—3′ 55″. Saignée, total 80 c.c.
4′ 0″—6′ 30″. Transfusion; puis 3me saignée (durée 1′ 15″); total recueilli 120 c.c.
10′ 45″. Fin de la transfusion.

Poids après l'expérience, 2527 gr.
1996 gr.

Sitôt détaché, l'animal circule; 2 heures après, bonne apparence, selles liquides.

4 h. 30′—5 h., parésie se manifeste; s'accentue; secousses convulsives. Mort 5 h. 30′ après l'injection.

Le témoin meurt 70—75 min. après l'injection d'une dose équivalente de tartre stibié.

6. Poids des lapins, 2750 gr.
1440 gr.

0′ 0″—0′ 30″. Injection 8,6 centigr. tartre émétique, soit 6 centigr. par kilogr.
1′ 0″—2′ 0″. Saignée 40 c.c.
2′ 0″—3′ 30″. Solution physiologique; le courant persiste pendant la deuxième saignée; injecté 50 c.c.
3′ 30″. Deuxième saignée; total recueilli 80 c.c.
3′ 40″. Transfusion.
? Nouvelle saignée; total 120 c.c.
8′ 0″. Fin de la transfusion.

Poids après l'expérience, 2640 gr.
1469 gr.

L'opération a bien marché. Une heure et demie après, l'animal parait souffrant, respiration haletante. Quatre heures après l'injection du poison, le lapin est parésié; la paralysie s'accentue. L'animal succombe 5 heures après l'injection du poison, ce qui correspond à une dose de 3,5—4,0 centigr. de tartre stibié par kilogr.

Les témoins simplement intoxiqués succombent 85 minutes après l'injection.

7. Poids des lapins, 2710 gr.
1784 gr.

0′—5′. Injection 11 centigr. tartre stibié; volume solution 4 c.c.; 6 centigr. par kilogr.
17′—22′. Saignée; pression sanguine faible; sang recueilli, 30 c.c.
22′—25′. Solution physiologique; saignée continue. A reçu 25 c.c. solution.
25′. Transfusion alternant avec saignées.
28′. Fin de la dernière saignée; volume recueilli 77 c.c.
33′. Fin de la transfusion.

Poids après l'expérience, 2631 gr.
1809 gr.

Malgré la longue durée de l'expérience le petit lapin a bonne apparence. Respiration est accélérée.

45 minutes : Selles liquides ; titubation.

50 minutes : Respiration dyspnéique ; animal parésié. Il succombe environ 60 minutes après l'injection du poison, soit 15 minutes plus tôt que les animaux témoins.

Le tableau ci-dessous synthétise les expériences exécutées suivant ce plan ; série A.

DOSE injectée par kilogr. d'animal (1) en centigrammes	SAIGNÉE (début) après	RÉSULTATS	Témoins: DOSE injectée par kilogr. d'animal (1) en centigrammes	Témoins: RÉSULTATS
			1,0	Mort après 36 h.
			1,35	» » 24 h.
1,5	30 sec.	Mort en moins de 12 h.		
1,5	»	» après 24 h.	1,50	» » 24 h.
2,0	»	» » 24-36 h.	2,0	» » 9 h.
3,0	»	» » 16 h.	3,0	» » 10-11 h.
4,5	»	» » 5 h. 50 m.	4,5	» » 70-75 m.
6,0	»	» » 5 h.	6,0	» » 85 m.
6,0	12 min.	» » 60 min.	6,0	» » 85 m.
			10,0	» » 50 m.

Un coup d'œil jeté sur ce tableau permet de constater que les saignées aussi copieuses que possible, poussées jusqu'à imminence de mort et même aidées de lavage du sang par la solution physiologique tiède, n'ont aucune influence sur l'intoxication pour une dose simplement mortelle. Pratiquées dès trente secondes après la fin de l'injection d'une dose sûrement mortelle (1,25—1,50 ctgr.) de tartre stibié, elles n'empêchent ni l'intoxication, ni sa terminaison mortelle ; les symptômes d'empoisonnement se montrent dans le délai ordinaire, la mort survient sans retard appréciable, comparaison faite avec des animaux témoins. Par conséquent, dès trente secondes après l'injection, la dose tout entière de poison se trouve complètement fixée sur les tissus. A plus forte raison en sera-t-il ainsi si, au lieu de laisser un intervalle de trente secondes entre la fin de l'injection et le début de la saignée, on attend une minute et davantage.

Un second fait se dégage de l'examen de ce tableau : les doses supramortelles ne se fixent pas sur les tissus avec la même rapidité que la dose strictement nécessaire pour tuer.

(1) La dose simplement mortelle est d'environ 1,25 centigr. par kilogr. d'animal 1 centigramme est parfois mortel.

Comparant les deux ordres d'expériences mises en regard les unes des autres, on constate que la série des animaux chez lesquels l'injection de doses plusieurs fois mortelles a été suivie de saignées, etc. offre, par rapport à la série des témoins, un notable retard dans l'apparition des symptômes d'empoisonnement et dans le moment de la mort. La différence est surtout marquée pour les doses trois et quatre fois mortelles.

Tenant compte des caractères de l'intoxication chez cette série d'animaux et les comparant aux symptômes présentés par les témoins simplement intoxiqués, il est dès lors possible d'évaluer la quantité de poison qui est demeurée dans le sang des premiers.

DOSE injectée par kgr. d'animal en centigrammes	Saignée, etc. après	Soustrait avec le sang en centigr.	Fixation dans les tissus par kilogr. d'animal en centigr.
1,5	30 sec.	0	1,5
1,5	»	0	1,5
2,0	»	0,5	1,5
3,0	»	0,5	2,5
4,5	»	0,75—1,0	3,50—3,75
6,0	»	2,25	3,75
6,0	12 min.	0	6,0

Comme conclusion générale de cette série d'expériences, nous disons :

1° Que la dose simplement mortelle (1,25 — 1,5 centigr.) de tartre stibié est entièrement fixée par l'organisme dès trente secondes après sa pénétration dans le sang ;

2° Qu'une dose deux fois supérieure à la dose mortelle (3 centigr.) est, dès trente secondes après, fixée aux cinq-sixièmes (2,5 centigr.)

Une dose quatre fois supérieure à la dose simplement mortelle (6 centigr.) est, dès après ce même temps, fixée à concurrence de près des trois-quarts (3,75 centigr.).

Si donc, après un temps aussi court, la plus grande partie du poison injecté a disparu du sang, il s'ensuit que, passé ce temps, le sang d'un animal préalablement intoxiqué pourra être transfusé à un autre individu sans provoquer chez ce dernier des symptômes d'empoisonnement. De fait, l'expérience confirme cette déduction. A un grand lapin, du poids de 2 kilogrammes, on injecte dans une veine marginale la dose de 4 centigrammes de tartre stibié (solution 5/100) par kilogramme, soit une dose deux et demie à trois fois supérieure à la dose simplement mortelle. Exactement une minute après la fin de l'injection, la pince fixée sur la carotide du grand

lapin est levée, et le sang de l'animal intoxiqué passe dans la jugulaire d'un petit lapin du poids de 1,500 grammes.

L'opération terminée, ce qui n'exige que sept minutes environ, on établit par pesées différentielles la quantité de sang perdue par l'un, gagnée par l'autre. Il est aisé, dès lors, de déterminer par le calcul la proportion de sang par rapport à la masse totale (évaluée au quinzième du poids du corps, 66 °/₀₀) que représente la quantité de sang perdue par le lapin transfuseur, et de fixer ainsi la dose de poison reçue éventuellement par le petit lapin. Dans l'exemple choisi, cette dose de poison serait d'environ 2 centigrammes, c'est-à-dire que, rapportée au poids de l'animal, elle devrait amener la mort endéans vingt-quatre heures. Or, loin d'offrir des symptômes d'intoxication suivis de mort, le petit lapin ne présente rien d'anormal; son poids subit à peine une influence, conséquence d'une opération aussi grave que celle qu'il a subie (1).

Cette expérience, jointe à d'autres, dont le relevé détaillé se trouve exposé plus bas, donne la confirmation de la conclusion que nous tirions de la première série de recherches, à savoir: le tartre stibié injecté dans le sang disparaît avec une grande rapidité; en d'autres termes, l'affinité des tissus pour ce poison s'exerce avec une très grande puissance.

Cette rapidité d'absorption, cette puissance d'affinité ne sont pas telles cependant qu'elles échappent à la détermination expérimentale; loin de là: faisant varier les temps et les doses, tenant compte, d'autre part, des poids respectifs des animaux, et se basant enfin sur les caractères de l'intoxication, il est relativement aisé de mesurer ces faits en temps et en quantité.

Expériences exécutées suivant ce plan; nous les dénommons couramment série B, deuxième série.

I. Poids des lapins, 2200 gr. (transfuseur, auquel on injecte le poison).
1685 gr.

0′ 0″—0′ 26″. Injection au grand lapin 8,8 centigr., soit 4 centigr. par kgr.

0′ 43″—1′ 3″. Saignée du petit, 32 c.c. (pour éviter la pléthore).

1′ 8″—5′ 13″. Transfusion du grand au petit.

Poids après l'expérience, 2122 gr.; a perdu 4/7 de son volume de sang, évalué
1732 gr. à 138 c.c.

Le petit lapin demeure normal. Perte passagère de poids la semaine suivante. La dose de poison reçue (?) est donc inférieure à 1 centigr. par kilogr.

---

(1) Pour la technique, voir DECROLY-RONSSE (Archives, vol. VI, p. 243-244); MORISHIMA (Archives, vol. VII, p. 103); HEYMANS-P. MASOIN (Archives, vol. VIII, p. 11 et suivantes).

2. Poids des lapins, 3020 gr.
1700 gr.

0′ 0″—1′ 3″. Injection au grand lapin 3 c.c. solution 5 %, soit 5 centigr. par kgr.
1′ 3″—1′ 53″. Saignée du petit, 40 c.c.
1′ 55″—6′ 15″. Transfusion.

Poids après l'expérience, 2900 gr.; a perdu 3/5 de son volume de sang, évalué
1780 gr. à 200 c.c.

Le petit lapin a bonne apparence.

14 h. Ne mange pas; parésie marquée; respiration ralentie.

15 h. Paralysie; cœur très lent. Convulsions légères.

16 h. Mort; ce qui correspond à une dose de poison 1,5—2,0 centigr. par kilogr.

3 Poids des lapins, 2542 gr.
1390 gr.

0′ 0″—0′ 20″. Injection 2,5 c.c. solution 5 %, soit 5 centigr. par kgr.
1′ 50″—2′ 35″. Saignée au petit lapin, 37 c.c.
2′ 40″—8′ 20″. Transfusion.

Poids après l'expérience, 2445 gr.; a perdu 4/7 de son volume de sang, évalué
1441 gr. à 170 c.c.

Pendant 24 heures l'animal parait normal. Chute de poids; succombe au 4me jour; poids 1100 gr. Il a donc reçu la dose minimale mortelle, 1,0—1,25 centigr. par kilogr.

4. Poids des lapins, 2455 gr.
1377 gr.

0′ 0″—1′ 0″. Injection 2,5 c.c., solution 5 % = 12,5 centigr., soit 5 centigr. par kgr.
4′ 30″—5′ 0″. Saignée au petit lapin, 30 c.c. sang.
5′—13′ Transfusion.

Poids après l'expérience, 2400 gr,; a perdu le 1/3 de son volume de sang, évalué
1409 gr. à 162 c.c.

L'animal subit une chute insignifiante de poids. Après 6 jours il a repris le poids initial. La quantité de poison reçue (?) est nulle, ou tant s'en faut.

5. Poids des lapins, 2000 gr.
1796 gr.

0′ 0″—2′ 15″. Injection au grand lapin 2 c.c., sol. 5 %, soit 5 centigr. par kgr.
11′ 15″—12′ 19″. Saignée au petit, 40 c.c.
12′ 20″—17′ 15″. Transfusion. La pression sanguine est très faible.

Poids après l'expérience, 1925 gr.; a perdu les 3/5 de son volume de sang, évalué
1825 gr. à 132 c.c.

Le petit lapin a bonne apparence.. A subi une chute de poids (3 jours) imputable à l'opération. La quantité de poison reçue (?) est donc nulle, ou tant s'en faut.

6. Poids des lapins, 2010 gr.
1360 gr.

0′ 0″— 1′ 5″. Injection 2,4 c.c., solution 5 %; soit 6 centigr. par kilogr.
1′ 25″—2′0″. Saignée du petit lapin, 30 c.c.
2′ 5″—8′ 45″. Transfusion.

Poids après l'expérience, 1937 gr.; a perdu plus de 4/7 de son volume de sang, évalué
1415 gr. à 132 c.c.

12 heures après, l'animal paraît souffrant.

Succombe après plus de 48 heures, moins de 60 heures. Le volume de sang reçu renfermait donc environ 1,5 centigr. de poison (1,0—1,25 par kilogr.).

7. Poids des lapins, 2175 gr.
1131 gr.

0' 0''—1' 0''. Injection 22 centigr. tartre stibié (volume 5 c.c.), soit 10 centigr. par kilogr.
2' 30''. Saignée du petit lapin, 27 c.c.
3' 20''. Transfusion du grand au petit.

Poids après l'expérience, 2100 gr.; a perdu les 3/7 de son volume de sang, évalué
1165 gr. à 143 c.c.

Durant les 4—5 heures qui suivent, l'animal a bon aspect. Puis respiration devient dyspnéique; parésie. Il succombe environ 8 heures après la transfusion du sang intoxiqué; ce qui correspond à une dose d'environ 3 centigr. par kilogr.

8. Poids des lapins, 2615 gr.
1395 gr.

0' 0''—1' 50''. Injection 5,2 c.c., solution 5 %; soit 10 centigr. par kilogr.
6' 20''. Saignée du petit lapin, 30 c,c.
7'—10' 30'' Transfusion.

Poids après l'expérience. 2542 gr.; a perdu les 3/5 de son volume de sang, évalué
1435 gr. à 172 c.c.

L'animal subit une chute de poids; il succombe 3 jours après l'expérience, ce qui répond à la dose mortelle minimale de poison, 1,8 centigr. dans la quantité de sang reçue (1,0—1,25 centigr. par kilogr.).

9. Poids des lapins, 3149 gr.
1565 gr.

0' 0''—2' 0''. Injection 6,2 c.c., solution 5 %; soit 10 centigr. par kilogr.
10' 10''—10' 55''. Saignée du petit, 39 c.c.
11'—13'. Transfusion; sang est asphyxique. Expression abdominale répétée.

Poids après l'expérience, 3110 gr.; a perdu 1/5 du volume total de sang, évalué
1573 gr. à 200 c.c.

A part une légère chute de poids, le petit lapin n'a rien présenté. Le 1/5 du volume total du sang renfermait donc moins de 1,0—1.25 centigr. de tartre stibié par kilogr. (2 centigr., lapin 1565 gr.); les 5/5, volume total du sang, ne renfermaient donc pas 10 centigr. Donc, des 31 centigr. injectés, au moins 20 centigr. ont été fixés (lapin 3 kilogr., soit fixation 6,5 centigr. par kilogr.).

10. Poids des lapins, 2120 gr.
1660 gr.

0' 0''—2' 0''. Injection 5 c.c., solution 5 %, soit 12 centigr. par kilogr.
Soustraction de sang au petit, 32 c.c.
4' 0''—(?) Transfusion.

Poids après l'expérience, 2080 gr.; a perdu 40 gr. de sang, soit les 2/7 du vol. total.
1667 gr.

Le petit lapin se présente bien. Il est trouvé mort environ 12 heures après l'expérience ce qui correspond à une dose de poison de 2,5 centigr. par kilogr.

Le tableau suivant fournit sous une forme synthétique le résultat de cette seconde série d'expériences, série B.

Dose mortelle injectée au grand lapin (1)	Intervalle de temps	Éventuellement, le petit lapin aurait reçu avec le sang transfusé du premier :	RÉSULTATS : — Survie + Mort	Ce qui correspond à dose de poison (1)
4 ctgr. (1) (3 fois)	1 m.	2,8 ctgr. = dose mortelle (1) en 10 h.	— Chute de poids passagère.	< 1 ctgr. par kgr.
5 ctgr. (4 fois)	1 m.	5,0 ctgr. = » 75 m.	+ Après 16 h.	1,5-2,0 ctgr.
»	2′ 20″	5,1 » = » 75 m.	+ Normal 24 h.; meurt après 4 jours.	1,0-1,25 ctgr.
»	5 m.	2,9 » = » 10 h.	— Pas malade.	Nulle.
»	10 m.	3,3 » = » 8-9 h.	— Id.	Nulle.
8 ctgr. (6 fois)	1 m.	5,0 ctgr. = » 75 m.	+ Après 12 h., intoxiqué; 48-60 h., mort.	1,0-1,25 ctgr.
10 ctgr. (8 fois)	2′ 20″	8,2 ctgr. = » 1 h.	+ Après 8 h.	3 ctgr. par kgr.
»	5 m.	10,9 » = » 50 m.	+ Après 3 jours.	1,0-1,25 ctgr.
»	10 m.	4,0 » = » 5-8 h.	— Pas malade.	Nulle.
12 ctgr. (9-10 fois)	2 m.	4,3 ctgr. = » 80 m.	+ Après 12 h.	2,3 ctgr.

Puisque les caractères de l'intoxication développée chez l'animal transfusé permettent d'évaluer la quantité de poison reçue par ce dernier avec le sang de l'animal transfuseur, le calcul permettra de déterminer la quantité de poison qui a été fixée par ce dernier.

Il ne sera pas inutile, sans doute, d'exposer en détail le mode de calcul qui nous a servi à déterminer d'une part la quantité de poison demeurée dans le sang, d'autre part la quantité fixée par les tissus; cette dernière se déduit de la première, et celle-ci est évaluée d'après les symptômes d'intoxication présentés par l'animal (le petit lapin).

1. Poids du lapin transfuseur, 2200 gr.
transfusé, 1685 gr.

Injection au grand lapin 8,5 centigr. tartre stibié (expérience I).

Quantité évaluée de sang, 66 ‰ = 138 gr.

» de sang perdue = 78 gr., soit 4/7 de la quantité totale.

---

(1) Ici, comme dans toute l'étendue de ce travail, la dose simplement mortelle a été calculée sur le chiffre de 1,25 centigr. par kilogr. d'animal. Les chiffres de ce tableau ne répondent donc pas aux valeurs relatives trouvées dans les expériences; ils sont tous rapportés au kilogramme d'animal.

Dès 1 minute après la fin de l'injection du tartre stibié les 4/7 du sang transfusé ne renfermaient pas 2 centigr. (dose nécessaire pour tuer le lapin 1685 gr.); donc les 7/7 ne renfermaient pas 3,7 centigr. D'où il suit, que de la dose injectée (8,5 centigr.) au moins 4,8 centigr. ont été fixés par le lapin de 2200 gr.; fixation = 2,2 centigr. par kilogr.

2. Poids des lapins, 3020 gr.

1700 gr.

Injection au premier, 15 centigr. tartre stibié (expérience II).

Quantité évaluée de sang, 66 °/₀₀ = 200 gr.

» de sang perdue : 130 gr., soit 3/5.

Dès 1 minute après la fin de l'injection, les 3/5 du sang du transfuseur (intoxiqué) renfermaient 2,5—3,5 centigr. de tartre stibié, dose nécessaire pour amener en 16 heures la mort du lapin de 1700 gr.

La quantité totale du sang du transfuseur, 5/5 renfermait donc environ 5 centigr. de tartre stibié. De la dose injectée 15 centigr., 10 centigr. avaient été fixés par les tissus; 5 centigr. sont demeurés dans le sang. Fixation : 10 centigr. pour un lapin de 3000 gr.; donc 3,3 centigr. par kilogr.

Pour les expériences, série A, la quantité de poison demeurée dans l'organisme est évaluée directement d'après les symptômes d'intoxication présentés par le petit lapin.

QUANTITÉ de tartre stibié injectée par kilogr. d'animal en centigrammes	SAIGNÉE, transfusion, etc. après	QUANTITÉ de poison demeurée dans le sang en centigrammes	QUANTITÉ de poison fixée par l'organisme en centigrammes
Série B (expériences suivant pp. 472 et suiv.).			
4,0	1 min.	1,8 (?)	2,2 (?)
5,0	1 »	1,7	3,3
»	2′ 20″	1,1	3,9
»	5 min.	0	5,0
»	10 »	0	5,0
6,0	1 »	1,3	4,7
10,0	2′ 20″	4,0	6,0
»	5 min.	1,2	8,0
»	10 »	0	10,0
12,0	2 »	7,0	5,0
Série A (expériences suivant pp. 468 et suiv.).			
6,0	12 min.	0	6,0
6,0	30 sec.	2,25	3,75
4,5	»	0,75-1,0	3,50-3,75
3,0	»	0,5	2,5
2,0	»	0,5	1,5
1,5	»	0	1,5
1,5	»	0	1,5

Comme conclusion de ce double ordre de recherches nous donnons

sous forme de tableau synoptique les résultats combinés de ces deux séries d'expériences. On pourra juger d'emblée de la concordance générale de ces résultats.

ctgr.	sec.	fixation ctgr.									
1,5	30	1,5									
2,0	»	1,5									
3,0	»	2.5	ctgr.	min.	fixation ctgr.						
4,0	—	—	4,0	1	2,2						
4,5	»	3,5	4,5	—	—	ctgr.	min.	fixation ctgr.			
5,0	—	—	5,0	»	3,3	5,0	5	5,0	ctgr.	min.	fixation ctgr.
6,0	»	3,75	6,0	»	4,7	6,0			6,0	12	6,0
			—			7,0			—		
			—			8,0			—		
			—			9,0			—		
			10,0	2′ 20″	6,0	10,0	»	8,8	10,0	10	10,0
			12,0	2′	5,0						

De l'examen de ces tableaux, il ressort que le tartre stibié injecté dans le sang, même à dose plusieurs fois mortelle, disparaît très rapidement, et d'une manière complète, pour se fixer sur les tissus. D'une dose huit fois mortelle (10 centigrammes par kilogramme d'animal), la moitié a disparu du sang après deux minutes; la disparition est presque complète après cinq minutes; dix minutes après l'injection du poison, le sang n'est plus toxique pour un autre animal.

Ainsi que nous le disions au début de ce travail, ces faits vont à l'encontre des doctrines exposées dans les ouvrages classiques. Bien plus, ils sont loin de constituer une exception dans la série si longue et si variée des substances toxiques.

L'*arsenic,* dont l'action générale, même après injection intraveineuse, exige souvent plusieurs jours pour se manifester, l'arsenic, disons-nous, disparaît du sang bien plus rapidement encore que le tartre stibié. Les recherches exécutées par K. MORISHIMA (1) au laboratoire de thérapeutique de Gand ont montré que sa fixation totale était presque instantanée; des analyses par les méthodes chimiques confirmèrent d'ailleurs ces déductions expérimentales.

A côté de ce toxique se placent des *poisons bactériens*, la toxine diphtérique et la tétanine, dont l'étude — à ce point de vue spécial — a été faite par les Drs DECROLY et RONSSE (2). Les recherches habiles et patientes

(1) Archives intern. de pharmacod. et de thérap., 1900, vol. VII.

(2) Archives intern. de pharmacod. et de thérap., 1897, vol. III; 1899, vol. VI.

de ces distingués élèves de Gand conduisent à la même conclusion : vingt à trente secondes après l'injection de ces poisons dans le sang, toute la dose mortelle a disparu de ce dernier.

C'est également l'une des conclusions qui se dégagent des études que, sous la direction de notre savant maître M. le professeur HEYMANS, nous avons poursuivies sur l'action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis du *cyanure de potassium* (1).

Continuant l'étude physiologique des *dinitriles normaux* (2), œuvre à laquelle M. le professeur HEYMANS a bien voulu nous associer, nous avons également constaté ici, mais avec quelques modalités, la persistance du même fait, à savoir : la fixation de ces substances est totale endéans deux minutes environ, et cependant, l'action toxique de certains de ces composés, même injectés dans le sang, apparaît relativement tard.

Plus récemment enfin, appliquant la même méthode de recherches à l'étude du *nitrite de sodium* (3), nous avons établi que la dose mortelle était toute entière et immédiatement fixée par l'organisme.

Par opposition cependant aux substances toxiques qui précèdent, le *venin des serpents* persiste plus de temps comme tel dans la circulation sanguine : la dose simplement mortelle y demeure environ dix minutes [laboratoire de thérapeutique de Gand; recherches de MM. DECROLY et RONSSE (4)].

Il ne sera pas téméraire, pensons-nous, de chercher à exprimer quelques déductions générales de l'ensemble de ces recherches.

Pas plus qu'il n'existe de proportionnalité entre la toxicité d'une substance et la durée de l'intoxication latente, il n'existe davantage de rapport entre la durée de l'intoxication latente et le temps nécessaire aux poisons pour pénétrer dans les tissus (5).

Et comme déduction de ce qui précède, nous disons : la durée d'intoxication latente exprime réellement le temps nécessaire aux poisons pour développer leur action. Cette durée est indépendante du séjour de la substance toxique dans le sang, car — nos expériences récentes comme toutes les recherches similaires le prouvent — les poisons disparaissent du sang avec une très grande rapidité.

---

(1) Bulletin de l'Acad. royale de méd. de Belgique, 1896. — Arch. intern. de pharm. et de thérap., 1897, vol. III.

(2) Arch. intern. de pharmacod. et de thérap., 1901, vol. VIII.

(3) Recherches encore inédites.

(4) Arch. intern. de pharmacod. et de thérap., 1899, vol. VI.

(5) Ceci, bien entendu, n'est applicable que dans le sens d'une intoxication par la voie sanguine, la seule qui convienne à l'étude de ces questions.

Nous dirons plus encore : nous croyons qu'une substance quelconque, lors même qu'elle ne serait pas un poison au sens ordinaire du mot, ne demeure dans le sang qu'un temps excessivement court. Des expériences personnelles, mais encore inachevées, sur l'action du *chlorate de sodium* nous ont mené déjà à la conclusion que cette substance. « dont la toxicité (1) est ni plus ni moindre que celle du chlorure de sodium » (STOKVIS), que cette substance, disons-nous, est fixée par l'organisme à peu près aussi vite que le venin des serpents, dix minutes environ. Et cependant, quelle différence de toxicité!

Nous nous trouvons donc, semblerait-il, en présence d'un fait général, en vertu duquel toute substance introduite dans le sang, qui rompt ainsi l'équilibre de sa composition, en est expulsée aussi rapidement que possible et dans un temps qui, vraisemblablement, est d'autant plus court que la masse de la substance étrangère est moindre : instantanée pour les toxines bactériennes, dont la toxicité est maximale comparativement au volume de substance, cette durée offre des variations de quelques secondes pour des substances telles que le cyanure de potassium, l'arsenic, l'antimoine (tartre stibié), le nitrite de potassium; la durée d'expulsion diminue encore pour des substances d'une activité moindre (chlorate de sodium).

Peut-on interpréter ces faits dans le sens d'un mode de défense naturelle de l'organisme? Nous inclinons à le croire; car, fixés dans la trame des tissus, les poisons sont le siège de modifications qui tendent à les rendre inoffensifs [tels les composés cyanogénés (— C N) qui se combinent au soufre pour former des sulfocyanures, — C N S], si même — et c'est le cas pour les toxines bactériennes et pour les venins — ils ne provoquent la formation de substances nouvelles à action antitoxique spécifique vis-à-vis du poison absorbé.

C'est donc, pensons-nous, un mode de défense naturelle de l'organisme; son efficacité n'est réelle cependant que pour autant que l'on ne dépasse pas une certaine limite de quantité dans un temps donné, ce qu'avec M. le professeur HEYMANS nous avons appelé la *toxicité diachronique*, la toxicité dans le temps, et que même nous avons mesuré pour quelques composés cyanogénés (2).

---

(1) En injection intraveineuse (veine marginale), il faut 2,0—2,25 gr. de chlorate de sodium pour tuer 1 kilogr. d'animal (lapin). La dose mortelle pour le chien est d'environ 1 gramme par kilogramme, en injection sous-cutanée.

(2) Bulletin de l'Académie royale de Méd. de Belgique, mars 1900. — Arch. intern. de pharmacod. et de thérap., 1900, vol. VII.

Cette toxicité diachronique dépassée, la mort est fatale, à moins que l'on ne vienne en aide à l'organisme dans sa lutte, en amenant au contact des tissus une substance qui puisse céder au poison de sa propre matière, se substituant ainsi à l'organisme défaillant, ou bien qui restitue à ce dernier l'élément déficient à mesure que le poison s'en empare (— C N; action de l'hyposulfite de soude).

Ueber die Arsenikesser in Steiermark

VON

Dr Walther HAUSMANN.

Die Berichte über die Arsenikesser in Steiermark haben von jeher allgemeines Interesse erweckt. Abgesehen von den älteren Angaben von Thilenius (1) und Schallgruber (2) ist besonders durch v. Tschudi (3) auf diese « Giftesser » aufmerksam gemacht worden.

v. Tschudi's Mittheilungen begegneten vielfachem Misstrauen, besonders Taylor (4) sprach sich anfänglich dagegen aus.

Durch die Arbeiten von Schäfer (5) und Knapp (6) ist jedoch die Existenz der Arsenikesser unzweifelhaft nachgewiesen worden, und von Knapp selbst wurden der Naturforscherversammlung in Graz (1875) zwei Arsenikesser vorgestellt.

Von Craig-Maclagan (7) dann durch Knapp und H. Buchner (8) sind nochmals Arsenesser eingehend untersucht worden, durch E. Buchner (8) ist im Harne der Beobachteten Arsen quantitativ nachgewiesen worden.

Auch Glax (9) hat aus eigener Erfahrung Arsenesser kennen gelernt. Die über diese Toxophagen bekannt gewordenen Thatsachen hat S. Marik (10) in einem sehr lesenswerten Referate zusammen gestellt.

Soweit mir die betreffende Litteratur bekannt ist, ist die Frage der Arsenesser kritisch nie näher behandelt worden. Es soll nun an der Hand der Litteraturangaben untersucht werden, ob eine Gewöhnung an Arsenik bei den Arsenessern überhaupt eintritt, und welche Grade von Immunität eventuell erreicht werden(1).

(1) Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf den Genuss der arsenigen Säure; der bei Arsenessern häufige Genuss des Auripigmentes hat mit der hier behandelten Frage der Immunität wenig zu thun. Die hier durch beigemengte arsenige Säure in Betracht kommenden Giftmengen, sind ziemlich gering. Sehr interessant ist jedoch ein Fall von Craig-Maclagan (l. c.), in welchem ein an Auripigment Gewöhnter anstandslos grosse Mengen arseniger Säure vertrug.

Zunächst haben wir die Frage zu beantworten : Sind die von Arsenikessern vertragenen Dosen derartig grosse, dass durch dieselben der Tod eines Nichtarsenessers unbedingt herbeigeführt werden musste?

Die Feststellung der minimal sicher letalen Dosis ist der Ausgangspunkt jedes experimentellen Immunisierungsversuches. Der Begriff der sicher tödtlichen Gabe schliesst alle individuellen Unterschiede aus, die betreffenden Thiere müssen ausnahmslos zu Grunde gehen, sonst ist eben die untere Grenze nicht erreicht. Auch muss das betreffende Gift immer in derselben Form und auf demselben Wege z. B. per os und in Substanz beigebracht werden.

Zuerst haben wir demnach festzustellen, in welcher Form die Arsenesser die arsenige Säure geniessen.

v. TSCHUDI berichtet, « einige Giftesser nehmen ihre Portion in einem ganzen Stückchen und lassen es bei nüchternem Magen langsam im Munde sich auflösen; andere pulverisieren es und streuen das Pulver auf Brod oder ein Stückchen rohen Speck. » Nach KNAPP's Beobachtung wird arsenige Säure « trocken, allein oder auf Brod gestreut » genossen; er erwähnt einen Arsenesser, der « mit den Zähnen ein Stückchen arseniger Säure zerknirschte ».

Aus diesen Angaben ist mit Sicherheit zu entnehmen, dass die arsenige Säure in Substanz und nicht gelöst von den Arsenessern genommen wird. Es ist dies sehr bemerkenswert, weil nach den übereinstimmenden Angaben der Litteratur der Genuss der schwerlöslichen arsenigen Säure relativ viel ungefährlicher ist, als der der leicht löslichen Salze und besonders der solutio arsenic. FOWLERI (11).

Die Angaben über das Verhalten nach dem Arsenikgenusse differieren; während manche nachher Flüssigkeiten meiden, wurden gerade nach der sehr grossen Menge von 0,42 gr. arseniger Säure etwa 220 c.c. Wasser nachgetrunken (12).

Es steht nur fest, dass die Arsenesser die arsenige Säure in Substanz, ohne besondere Vorsichtsmassregel geniessen.

Die grösste(1) anstandslos vertragene Menge, deren Genuss sicher nachgewiesen erscheint, ist meines Wissens 0,42 gr. arsenige Säure gewesen (13). Ist diese Gabe substanciell beigebrachten Arseniks nun die sonst minimal sicher letale Dosis und lässt sich diese Frage überhaupt mit Sicherheit beantworten?

---

(1) Bei den von KNAPP angeführten noch grösseren Mengen fehlt leider die Angabe, ob es sich um arsenige Säure oder das vielfach genommene Auripigment handelte.

Die Fragestellung, die dem Gerichtsarzte vorgelegt wird, und deren Beantwortung die üblichen Angaben über letale Dosen beim Menschen veranlasst ist eine ganz andere. Hier handelt es sich darum, die Giftmenge kennen zu lernen, die überhaupt tödtlich wirken kann, und durchaus nicht unbedingt letal ist.

Gewöhnlich wird eine Menge von 0,1—02 gr. As_2O_3 als für den Erwachsenen letal hingestellt.

Es ergiebt sich auch unzweifelhaft aus der Litteratur, dass solche Mengen genügen können um den Tod erwachsener Personen herbei zuführen. Die geringste Menge *substanciell* beigebrachten Arseniks, die tödtlich wirkte, ist wohl in dem Falle von TAYLOR (14) beobachtet worden, wo eine junge Dame durch einen Kuchen getödtet wurde, « welcher nicht mehr als 0,24 gr. und wahrscheinlich weniger als 0,18 gr. enthalten haben konnte ».

In einen Falle von LETHEBY (15) tödteten 0,12—0,15 gr. As_2O_3 in Lösung ein junges kräftiges Mädchen in 36 Stunden.

Die Beantwortung der Frage, ob durch eine Menge von 0,1—0,2 gr. der Tod herbeigeführt werden *kann*, ist schon durch diese Fälle allein gegeben. TAYLOR kommt zu dem Schlusse, dass *unter günstigen Umständen* 0,12—0,18 gr. hinreichen, um den Tod eines erwachsenen Menschen herbei zuführen (16).

Die Frage ist somit für den Gerichtsarzt eindeutig erledigt, sie ist es jedoch durchaus nicht vom Standpunkte des Immunisationsversuches aus, denn aus der Thatsache, dass 0,1—0,2 gr. tödten *können*, folgt nicht, dass die Dosis von 0,42 gr. tödten *muss*.

Gies (17) hatte beobachtet, dass schwache Kaninchen, welche Arsenik in Pillenform erhielten, trotz vorsichtigster Steigerung der Dosis, schon bei 2 mgr. starben. Kräftige Thiere vertrugen bis 7 mgr. nach langer Vorbehandlung.

MORISHIMA (18) hat jedoch in zahlreichen Versuchen an Kaninchen die minimal *sicher* letale Dosis des Arseniks, welches subcutan — also in ungleich gefährlicherer Form — beigebracht wurde erst bei 10 mgr. pro Kilo finden können. Auch BROUARDEL (citirt nach MORISHIMA l. c.) fand bei subcutaner Application 10 mgr. pro Kilo Kaninchen tödtlich.

Es betrug demnach die sicher letale Dosis bei der viel gefährlicheren subcutanen Application das 5-fache der Menge, die bei schwachen Thieren tödtlich war, trotzdem sie in Substanz und per os gereicht worden war.

Beim Menschen ist die per os herbeigeführte Vergiftung mit substanciell beigebrachtem Arsenik, durch die vielfach verschiedenen

Umstände, die bei dieser Vergiftung eintreten können, noch mehr compliciert. So sind die Präparate der arsenigen Säure von sehr verschiedener Löslichkeit. Die porzellanartige ist ungleich schwerer löslich als die glasartige, zudem verwandelt sich nach und nach der glasartige Arsenik wieder in den porzellanartigen. Doch scheint bei den Arsenessern, vorzugsweise der letztere gebraucht zu werden.

Ferner kommt in Betracht der Füllungszustand des Magens; bei gefülltem Magen ist die Gefahr viel geringer.

Das fast immer eintretende Erbrechen, welches bei Arsenessern bemerkenswerter Weise fehlt, erschwert noch mehr, die Abschätzung der Dosis. In der überwiegenden Mehrzahl der bekannten Fälle wurden grosse Mengen — oft mehrere Gramme — tödtlich.

Es seien nun einige Fälle erwähnt, wo im Gegensatze zu den oben erwähnten Mengen, viel grössere ohne tödtliche Folgen genommen wurden.

So citiert TARDIEU (19) einen Fall von DEVILLE. Ein Mädchen nahm um Mitternacht etwa 3 gr. As_2O_3 in ungefähr 60 gr. Wasser. Nach einer Stunde trat Ueblichkeit auf, darauf Erbrechen mit welchem Speisereste entleert wurden. Von 5 Uhr früh ab — also erst nach 5 Stunden — wurden Gegenmittel gereicht. Das Mädchen genas, obwohl ihm nach dem ersten Erbrechen mehrere Tassen Thee gereicht worden waren. In einem Falle von THOMPSON (20) wurden 1,8—2,4 gr. As_2O_3 und dieselbe Menge Chromgelb genommen. Nach 5 Stunden erst traten Vergiftungssymptome auf; im Urin wurde Arsen nachgewiesen; die Person war nach 3—4 Wochen gesund. Da mir die Originalarbeit nicht zugänglich war, ist es mir unbekannt, ob hier Gegenmittel gereicht wurden.

In einem Falle von MASCHKA (21) war Arsenik auf eine fette Mehlspeise gestreut genossen worden. Nach 1/2 Stunde trat Erbrechen ein, etwa 2 1/2 Stunden nach der Vergiftung wurden Milch, Eiweiss und Oel gereicht. Im Erbrochenen allein wurden 0,35 gr. Arsenik gefunden. Harn und Faeces wurden nicht untersucht. Die Kranke genas nach monatelanger, schwerer Erkrankung.

Es ist ohne weiters zu zugeben, dass es sich hier um Ausnahmen handelt, jedoch müssen sie ebenso registriert werden wie jene Fälle, in denen durch abnorm geringe Mengen der Tod eintritt.

Es sind demnach vereinzelte Todesfälle bekannt bei Dosen, die bedeutend geringer sind als die von den Arsenessern anstandslos vertragenen.

In der überwiegenden Mehrzahl jedoch ist durch grössere Mengen erst

der Tod herbeigeführt worden. In vereinzelten Fällen aber haben auch Nichtarsenesser grosse Dosen überstanden, wenn auch nach meist schwerster Erkrankung; gewöhnlich war auch nach einiger Zeit entsprechend behandelt worden.

Es kann somit nicht als bewiesen betrachtet werden, dass die Arsenesser die minimal sicher letale Dosis ohne Folgen vertragen.

Die Widerstandsfähigkeit gegen Arsen ist sicher sehr verschieden, trotzdem halte ich eine gewisse Immunität bei den Arsenessern für sehr wahrscheinlich, weil sie anstandslos und sehr oft, mehrmals in der Woche zuweilen, Dosen zu sich nahmen, die sonst nur vereinzelt und einmal überstanden wurden. Jedoch weisen die vorliegenden Daten auf einen *nicht hohen* Grad von Immunität hin.

In dem von Taylor erwähnten Falle war « nicht mehr als 0,24 und wahrscheinlich weniger als 0,18 tödtlich ».

Die durch die geringsten Arsenmengen in Lösung — also einer weit gefährlicheren Form — tödtlichen Vergiftungen wurden durch 0.12 —0,15 gr. herbei geführt(1).

Nehmen wir nun auch die letale Dosis in dem Falle von Taylor zu 0,12 gr., setzen wir ferner die Widerstandskraft und das Körpergewicht der jungen Dame, dem des Arsenessers gleich, so stehen sich bei Voraussetzungen, die durchaus zu Gunsten einer grossen Immunität angenommen wurden, die Dosen von 0,12 und 0,42 gr. gegenüber.

Der Vergleich extremer Fälle, die zudem zu Gunsten der Immunität gedeutet sind, ergibt das Ueberstehen einer 3 1/2-fachen letalen Dosis durch den Arsenesser.

Es sei zum Vergleiche kurz auf einige Daten aus anderen Gebieten verwiesen. So waren in mehreren Fällen 2 Tropfen Opiumtinctur, gegen

(1) Kunkel (Handbuch der Toxicologie) führt die Dosis von 0,06 gr. als letal an. Der betreffende Fall ist mir leider nicht bekannt. Nach der von Taylor (l. c. II, p. 227) beschriebenen Vergiftung von 340 Kinder durch gelöstes arsenigsaures Natron — jedes Kind nahm « 0,06 gr. mehr oder weniger » — welche nicht tötlich verlief, müsste es sich hier wohl um eine aussergewöhnliche Idiosyncrasie handeln. Die Anfangsdosen der Arsenesser, die nach Tschudi etwas weniger als 0,035 gr. nach Fällen von Knapp sogar 0,07 gr, betrugen, lassen es durchaus unwahrscheinlich erscheinen, dass abnorm empfindliche Personen, diese Art der Gewöhnung überstehen würden. Die Immunität der Arsenesser müsste bei Gegenüberstellung solcher kaum vergleichbarer Fälle zu hoch erscheinen. Wie stark die Idiosyncrasie gegen Arsenik sein kann, zeigen die von Taylor erwähnten Fälle. Eine junge Dame nahm innerhalb von 4 Tagen 0,012 gr., in einem anderen Falle wurden 0,02 gr. in 7 Tagen genommen; in beiden Fällen kam es zu starker Intoxication. Die Maximaldosis der deutschen Pharmakopoe beträgt jedoch 0,02 gr. pro die.

welche Kinder ja enorm empfindlich sind, für solche tödtlich. An Opium gewöhnte Kinder vertrugen 15—20 Tropfen dieser Tinctur pro dosi.

Es sind Todesfälle bei Erwachsenen mit Dosen von 4 bis 12 Gramm derselben Tinctur bekannt. Nach TAYLOR beträgt die regelmässige Tagesgabe eines englischen Opiophagen bis über 200 gr., ja in einem Falle bis zu 270 gr. Opiumtinctur.

Ebenso stehen tödtlichen Morphiumvergiftungen von 0,2—0,6 gr. Dosen von 2 gr. pro die subcutan, ja Dosen bis zu 3,5 gr. der Morphinisten gegenüber (22).

Einen wie geringen Grad von Immunität, das Ueberstehen der 3—4-fach sicher letalen Dosis darstellen würde zeigt ein Vergleich mit der Immunität gegen Toxine. So konnte, um nur ein Beispiel an zu führen EHRLICH (23) bei Immunisierung gegen Ricin Mäuse gegen die 800-fach sicher tödtliche Dosis immunisieren.

Die Immunität der Arsenesser ist also jedenfalls nicht bedeutend, und sie scheint auch nach langjährigem Arsengenusse nicht erheblich zu werden.

Die Todesfälle der Arsenesser, welche TSCHUDI und ROSCOE anführen, der Fall einer schweren Vergiftung bei KNAPP sprechen dafür.

Allerdings lässt es sich ja nicht bestimmen, wie gross die bei den Arsenessern gefährlichen Dosen waren.

Die Angaben, dass durch öfters gegebene kleinere Arsenmengen der Tod herbeigeführt werden kann, sprechen nicht gegen die Möglichkeit einer Immunität. Es ist eine bekannte Thatsache, dass bei unvorsichtigem Immunisieren die Versuchstiere leicht umkommen, ja sogar manchmal empfänglicher sind, als nicht vorbehandelte Thiere.

Jedoch ist der völlige Mangel von cumulativer Wirkung bei den Arsenessern so auffällig, dass man vielleicht gerade hierin ein wichtiges Zeichen der Arsengewöhnung erblicken kann.

Ein geringer Grad von Immunität besteht dann, wenn *sicher krank* machende Dosen von vorbehandelten Individuen anstandslos vertragen werden.

Es ist immer mit besonderem Nachdrucke betont worden, dass bei den Arsenessern sowohl alle Symptome der acuten wie der chronischen Vergiftung fehlen. Es ist mir nicht bekannt, dass Dosen wie 0,4 gr. As_2O_3 ohne jedes Symptom von Nichtgewöhnten genommen worden wären.

Nach der sehr grossen Zahl der Vergiftungen durch weit kleinere Dosen, nach der sicheren Beobachtung von Todesfällen durch den noch nicht dritten Theil der genannten Menge, ist es durchaus unwahrscheinlich, dass eine Dosis von 0,42 gr. As_2O_3 von nicht vorbehandelten ohne

Erkrankung ertragen würde. Die genannte Menge ist meiner Ansicht nach als sicher krankmachend zu bezeichnen, während sie nicht eine sicher letale genannt werden konnte(1).

Ich halte demnach eine Immunität in dem Sinne, dass sonst sicher krankmachende Dosen von Arsenessern anstandslos vertragen werden, für bewiesen.

Deshalb werden wir auch im Thierexperiment das von den Arsenessern gegebene Ziel für erreicht erklären müssen, wenn sicher krankmachende Dosen, von den gewöhnten Thieren ohne Erkrankung überstanden werden, während das Erreichen einer sonst sicher letalen Dosis bei immunisierten Thieren nach Analogie mit den Arsenessern nicht unbedingt gefordert werden kann.

Ueber experimentelle Arsengewöhnung bei Thieren soll später eingehend berichtet werden.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Betrachtungen, lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen.

1) Es ist nicht bewiesen, dass Arsenesser sicher letale Dosen ohne Folgen vertragen. Eine gewisse Immunität ist höchst wahrscheinlich, doch sie ist nicht erheblich.

2) Bei Vergleich extremer Fälle, die zudem zu Gunsten der Immunität gedeutet sind, ergibt sich, das Ueberstehen der 3—4-fach letalen Dosis durch Arsenesser.

3) Arsenesser vertragen anstandslos sonst sicher krankmachende Dosen.

In einer mir leider entgangenen Arbeit über die Wirksamkeit des officinellen Antidotes bei Arsenikvergiftung (Dieses Archiv. X, p. 415), hat L. De Busscher sehr eingehend die letale Dosis des substanciell mit dem in Lösung gereichten Arsenik verglichen. Er fand bei mehreren Laboratoriumsthieren, die Giftigkeit der Lösung etwa doppelt so gross, als die des substanciell gereichten Arseniks.

---

(1) Die oben erwähnten starken Vergiftungen durch minimale Arsenmengen, können nicht in Betracht gezogen werden, wenn man die untere Grenze der Giftwirkung bestimmen will, da hier individuelle Unterschiede eine zu grosse Rolle spielen. In manchen Fällen wirkten 1—2 centigr. As_2O_3 hochtoxisch, in vielen Fällen der medicinalen Beobachtung wurden sie anstandslos vertragen. Der Vergleich extremer Fälle ist hier kaum durchführbar, da er, wie schon bemerkt, von ganz ungleichen Voraussetzungen ausgienge, und ein einigermassen sicherer Ausgangspunkt, wie er bei der letalen Dosis durch Taylor's Kinderfälle gegeben ist, hier fehlt.

Ich habe oben betont, dass die Arsenesser das Gift in relativ ungefährlicher Form geniessen. Nach den zahlreichen Versuchen DE BUSSCHER's scheint diese Feststellung ziemlich wichtig zu sein.

Die minimal sicher letale Dosis für Arsen in Substanz fand DE BUSSCHER für das Kaninchen erst über 0,02 gr. pro kilo, sodass die extrem niedrigen tödtlichen Dosen von GIES mit 0,002 gr. der mehr als 10 fachen sicher tödtlichen Menge gegenüber stehen.

Litteratur.

(1) Cit. nach S. MARIK, l. c.

(2) Cit. nach S. MARIK, l. c.

(3) v. TSCHUDI : *Ueber die Giftesser*. Wiener med. Wochenschrift, 1851, p. 453 und 1853, p. 8.

(4) A. S. TAYLOR : *Die Gifte*. Deutsch von SEYDELER, Cöln, 1862, I, p. 162 und Anm., p. 168; vergl. H. E. ROSCOE : *On the alleged practice of Arsenic-eating in Styria*. Memoirs of the Liter. and Philos. Soc. of *Manchester*, London, 1862, 3. Ser., I, p. 208.

(5) E. SCHÄFER : *Die Arsenikesser in Steiermark*. Sitzungsber. der Wiener Akademie, Mathem. naturw. Klasse, 1860, Bd. 41.

(6) B. KNAPP : *Ueber Arsenikesser*. Tageblatt der 48. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte, Graz, 1875; *Ueber Arsenikesser*. Wiener allgem. med. Zeitung, 1875, Nr 39 und 40.

(7) Cit. nach MARIK, l. c.

(8) B. KNAPP : *Neue Beobachtungen über die Arsenikesser in Steiermark*. Mit Analysen von E. BUCHNER u. Schlussbemerkung von H. BUCHNER. Ergänzungsheft z. Centralblatt f. allgem. Gesundheidtspflege, II, 1885, p. 1; H. BUCHNER : *Notiz über neue Beobachtungen an Arsenessern*. Sitzungsber. d. Gesellschaft für Morphologie und Physiologie. München, 1885, p. 109.

(9) J. GLAX : Lehrbuch der Balneotherapie, 1897, I, 192.

(10) S. MARIK : *Ueber Arsenesser*. Wiener klin. Wochenschrift, 1892, Nr 9 und 10.

(11) Vergl. G. BAILY, cit. nach STRASSMANN. Gerichtl. Med., 1895, p. 421.

(12) Cit. nach S. MARIK, l. c., p. 147.

(13) B. KNAPP : Wiener allgm. med. Zeitung, 1875, Nr 39 und 40.

(14) L. c. II, p. 224.

(15) Cit. nach A. TARDIEU : *Die Vergiftungen*. Deutsch von THEILE und LUDWIG. Erlangen, 1868, p. 213.

(16) A. S. Taylor : *On poisoning by arsenic. The quantity required to destroy life.* Guy's Hospital Reports. London, 1841, 1. Ser., vol. VI, p. 21 und l. c. II, p. 227.
(17) Gies : Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakolog. Bd. 8.
(18) K. Morishima : Dieses Archiv. 1900, p. 65.
(19) A. Tardieu, l. c., p. 227.
(20) Cit. nach Taylor l. c. II, p. 191.
(21) J. Maschka : *Vergiftung mit einer bedeutenden Menge Arsenik ohne tödtlichen Ausgang.* Vierteljahrschrift für gerichtliche Medicin. N. F. II, 1865, p. 51.
(22) A. Taylor, l. c. III, und Husemann in Maschka's Handbuch der gerichtl. Medicin. II, 1882.
(23) P. Ehrlich. Deutsche med. Wochenschrift, 1891, p. 976.